

616.506  
SAW  
U e-1

**UJI BANDING PENGGUNAAN  
ASAM KOJIK 4% DENGAN HIDROKUINON 4%  
PADA PENDERITA MELASMA**

**RETNO SAWITRI**

**LAPORAN PENELITIAN  
Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

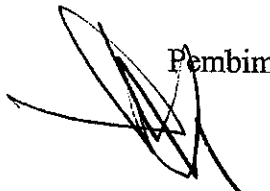


**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI SEMARANG  
2000**

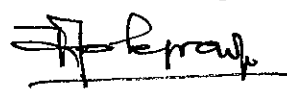
Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi Semarang

Menyetujui

Pembimbing I

  
Dr. Kabulrachman, Sp. KK  
NIP 130 354 867

Pembimbing II

  
Dr. Prawito SP, Sp. KK  
NIP 140 067 341

Karya Akhir ini dikerjakan

Di Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi Semarang

Mengetahui

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin

  
Dr. Moch. Affandi, Sp.KK  
NIP 130 529 449  


## **KATA PENGANTAR**

Puji Syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul :

### **UJI BANDING PENGGUNAAN**

### **ASAM KOJIK 4% DENGAN HIDROKUIKON 4%**

### **PADA PENDERITA MELASMA**

Yang merupakan salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih atas izin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang saya hormati :

1. Bapak Prof. Dr. Hartadi, SpKK Guru Besar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan kesabaran dan ketulusan hati telah mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
2. Bapak Dr. Moch. Affandi, SpKK Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang dan juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama saya mengikuti pendidikan.

3. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK Ketua Program Studi Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya menempuh pendidikan
4. Bapak Dr. Kabulrachman, SpKK selaku pembimbing utama penelitian saya yang telah memberikan pengarahan, dorongan dan sebagai narasumber dalam pembuatan karya akhir ini, dan juga pada saat saya menempuh pendidikan.
5. Bapak Dr. Prawito SP, SpKK, selaku pembimbing penelitian yang telah memberi masukan saya selama penyusunan karya akhir dan selama saya mengikuti pendidikan.
6. Bapak Dr. S. Buditjahjono, SpKK Sekretaris Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi pengarahan, dan membimbing selama saya mengikuti pendidikan.
7. Ibu Dr. S. Indrayanti, SpKK Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP yang selama ini telah memberi bimbingan serta nasehat kepada saya.
8. Seluruh Staf Pengajar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan semangat dan nasehat, sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
9. Ibu Dr. Tri Nur Kristina, DMM, MKes, sebagai pembimbing metodologi yang telah memberi bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.
10. PT Surya Dermato Medica Laboratories Surabaya, atas bantuan pengadaan bahan penelitian.
11. Teman Sejawat, Dokter Muda/Mahasiswa FK UNDIP, Paramedis, Karyawan Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama dan saling pengertiannya selama saya menjalani pendidikan.

12. Kepada ayahku yang tercinta Moeljono S Trastotenojo dan ibuku tersayang Widoretno yang telah membesarkan, mendidik dan memberikan dorongan semangat serta ayah mertua tercinta TP Sihombing dan ibu mertua terkasih SA Hutabarat yang telah memberikan nasehat, doa dan dorongan semangat sampai saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
13. Yang tercinta suamiku Tumpal Yansen Sihombing serta kedua anakku yang tersayang Nydia Rena Benita Sihombing dan Andre Evan Sihombing, tidak ada kata-kata yang dapat mengungkapkan rasa terimakasih saya atas segala pengorbanan, doa, kesabaran dan pengertian yang luar biasa selama ini.
14. Kepada semua adik-adik, terimakasih atas segala pengertian dan doa sampai selesainya pendidikan ini.

Semoga karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi siapa saja yang membacanya, dan segala kritik dan saran yang membangun akan saya terima dengan senang hati.

Kiranya Tuhan Yang Maha Pengasih selalu melimpahkan berkatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juni 2000

Peneliti

# DAFTAR ISI

Kata Pengantar	I
Daftar isi	iv
Daftar tabel	vi
Daftar gambar	vii
Singkatan	viii
Intisari	ix
Summary	x
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
I.1. Latar belakang masalah	1
I.2. Identifikasi masalah	3
I.3. Tujuan penelitian	3
I.4. Manfaat penelitian	3
<b>BAB II. TELAAH KEPUSTAKAAN</b>	<b>4</b>
II.1. Aspek epidemiologi melasma	4
II.2. Etiopatogenesis melasma	5
II.3. Aspek klinis dan klasifikasi melasma	9
II.4. Penatalaksanaan	11
II.4.1. Pencegahan	11
II.4.1.1. Tabir surya	12
II.4.1.1.a. Tabir surya topikal	12
II.4.1.1.b. Tabir surya sistemik	16
II.4.2. Pengobatan	17
II.4.2.1. Pengobatan topikal	18
II.4.2.1.a. Hidrokuinon	18
II.4.2.1.b. Asam kojik	20
II.4.2.1.c. Asam azaleat	23
II.4.2.1.d. Asam retinoat	24
II.4.2.1.e. Bahan depigmentasi alternatif lainnya	25
II.4.2.2. Pengobatan sistemik	28
II.4.2.3. Tindakan khusus	29
	iv

BAB III. HIPOTESIS	31
BAB IV. KERANGKA TEORI	32
BAB V. KERANGKA KONSEP	33
BAB VI. METODOLOGI PENELITIAN	34
VI.1. Rancangan penelitian	34
VI.2. Tempat dan waktu penelitian	34
VI.3. Populasi dan sampel penelitian	34
VI.4. Kriteria inklusi dan eksklusi	35
VI.5. Pengumpulan data	35
VI.6. Alur cara kerja	36
VI.7. Evaluasi	39
VI.8. Etika penelitian	39
VI.9. Terminasi penelitian	40
VI.10. Analisis statistik	40
BAB VII. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	41
VII.1. Karakteristik peserta penelitian	41
VII.2. Penilaian hasil penelitian	46
VII.2.1. Evaluasi nilai MASI	46
VII.2.2. Evaluasi indeks melanin	47
VII.2.3. Evaluasi indeks eritema	48
VII.2.4. Evaluasi kesembuhan klinis	48
VII.3. Hubungan kesembuhan klinis dengan faktor-faktor yang diduga berpengaruh	49
VII.3.1. Hubungan kesembuhan klinis dengan riwayat penggunaan tabir surya	49
VII.3.2. Hubungan kesembuhan klinis dengan riwayat kontrasepsi hormonal	50
VII.3.3. Hubungan kesembuhan klinis dengan pengobatan melasma sebelumnya	50
VII.3.4. Hubungan kesembuhan klinis dengan lama melasma	51
VII.3.5. Hubungan kesembuhan klinis dengan usia awitan melasma	51
BAB VIII. KESIMPULAN DAN SARAN	52
VIII.1. Kesimpulan	52
VIII.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik usia, pendidikan, pekerjaan, penggunaan tabir surya, tipe kulit, kontrasepsi saat ini dan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal berdasarkan kelompok obat	42
Tabel 2. Hubungan antara pendidikan dengan penggunaan tabir surya	43
Tabel 3. Perkiraan faktor pencetus melasma berdasarkan kelompok obat	44
Tabel 4. Distribusi pola klinis dengan hasil pemeriksaan lampu Wood berdasarkan kelompok obat	44
Tabel 5. Distribusi usia awitan melasma, lama melasma dan riwayat pengobatan sebelumnya.	45
Tabel 6. Nilai MASI kedua kelompok studi	
Tabel 7. Perbedaan pengurangan nilai MASI (%) pada kedua kelompok studi	47
Tabel 8. Nilai indeks melanin kedua kelompok studi	48
Tabel 9. Nilai indeks eritema kedua kelompok studi	48
Tabel 10. Evaluasi kesembuhan klinis pada kedua kelompok studi	49
Tabel 11. Hubungan penggunaan tabir surya sebelum penelitian dengan kesembuhan klinis	50
Tabel 12. Hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal di masa lalu dengan kesembuhan klinis	50
Tabel 13. Hubungan antara riwayat pengobatan melasma sebelumnya dengan kesembuhan klinis	51
Tabel 14. Hubungan lama melasma dengan kesembuhan klinis	51
Tabel 15. Hubungan antara usia awitan melasma dengan kesembuhan klinis	51



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Biosintesis melanin	7
Gambar 2. Hidrokuinon	19
Gambar 3. Asam kojik	21

## DAFTAR SINGKATAN

UVA	: ultra violet A
UVB	: ultra violet B
DEM	: dosis eritema minimal
FPS	: faktor pelindung surya
BM	: berat molekul
TCA	: trichloroacetic acid
MASI	: melasma area and severity index

## INTISARI

Pengobatan melasma membutuhkan waktu, ketekunan dan kesabaran, namun seringkali hasilnya kurang memuaskan. Ada beberapa macam pengobatan untuk melasma, baik berupa pengobatan topikal, sistemik maupun tindakan khusus, tetapi cara pengobatan yang paling banyak dilakukan adalah pengobatan topikal.

Hidrokuinon sampai saat ini masih merupakan obat topikal yang paling banyak digunakan untuk pengobatan melasma, namun seiring dengan banyaknya efek samping, saat ini banyak dikembangkan bahan pemutih lain yang sama atau lebih efektif namun bersifat kurang iritatif dibandingkan dengan hidrokuinon, termasuk asam kojik. Asam kojik merupakan hasil fermentasi jamur beras/ jamur kacang hijau yang mulai dikembangkan di Jepang sejak tahun 1990-an.

Tujuan penelitian ini adalah membandingkan hasil pengobatan melasma antara asam kojik 4% dengan hidrokuinon 4%, serta mengetahui efek sampingnya. Penelitian yang dilakukan bersifat studi acak terkontrol buta ganda pada 90 orang perempuan yang dikelompokkan secara *randomized permuted block* dan masing-masing mendapatkan pengobatan dengan hidrokuinon 4% atau asam kojik 4% digunakan pada malam hari, dan tabir surya pada pagi dan siang hari selama 10 minggu dengan evaluasi setiap 2 minggu. Penilaian kesembuhan klinis dilakukan dengan menilai pengurangan nilai MASI (*Melasma Area and Severity Index*).

Hasil penelitian menunjukkan hasil pengobatan melasma menggunakan asam kojik 4% lebih baik dibandingkan dengan hidrokuinon 4%, sedangkan efek samping yang terjadi pada kelompok asam kojik 4% lebih sedikit dan lebih ringan daripada kelompok hidrokuinon 4%.

## SUMMARY

Therapy for melasma need a lot of time, persistence and patience, but the result is often unsatisfactory. There are several methods for the treatment of melasma, including topical depigmentation agents, systemic therapy and special surgery therapy, but the most treatment done is topical therapy.

Hydroquinone remains the most preferred bleaching agent used. However, due to the high incidence of side-effects of hydroquinone, other preparations with similar or higher effectively with lesser side-effects and less irritative is used, e.g kojic acid. Kojic acid is a fermentation of *Aspergillus* of rice or soybean and was used in Japan since the 1990's.

The aim of this study was to compare the result of melasma therapy with 4% kojic acid and 4% hydroquinone and its side-effects. This was a double-blind randomized controlled trial of 90 women that were divided into two groups with a randomized permuted block style. Each of them was given 4% kojic acid or 4% hydroquinone at night and sunscreen in the morning and at noon, for 10 weeks with a two weekly evaluation. Assessment of clinical improvement was done by assessing the decrease of MASI (Melasma Area and Severity Index).

The result of this study was melasma therapy with 4% kojic acid was better than 4% hydroquinone, and the side-effects in the 4% kojic acid group was less frequent and less severe.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar belakang masalah

Melasma adalah hipermelanosis didapat yang banyak dijumpai, biasanya simetris dan ditandai dengan makula coklat kehitaman berbentuk iregular yang mengenai daerah terpapar sinar matahari.<sup>1-4</sup> Melasma merupakan keluhan yang sering dijumpai pada individu kulit berwarna, seperti keturunan Hispanik dan orang Asia.<sup>3,5,6</sup> Pengobatannya membutuhkan waktu, ketekunan, kesabaran, dan seringkali hasilnya kurang memuaskan.<sup>7,8</sup>

Indonesia merupakan negara tropis yang terletak pada garis katulistiwa, dimana matahari bersinar hampir sepanjang hari. Di negara kita, kebanyakan penduduk belum terbiasa menggunakan perlindungan terhadap sinar matahari, sehingga kasus melasma banyak dijumpai.<sup>7</sup> Patogenesis melasma yang sesungguhnya belum diketahui, namun melasma dianggap multifaktorial. Predileksi genetik dan ras, terapi progesteron/estrogen, dan pajanan sinar ultraviolet sangat berperan dalam patogenesis dan eksaserbasi melasma. Di negara tropis, pajanan sinar matahari merupakan faktor penyebab utama timbulnya melasma, selain beberapa faktor lainya seperti kehamilan, kontrasepsi oral, genetik, ras dan endokrin.<sup>6,9,10</sup>

Melasma dapat mengenai wanita maupun pria, dan kebanyakan dijumpai pada wanita. Penderita pria hanya sekitar 10% kasus, dengan gambaran klinikohistologis yang serupa, namun tampaknya faktor hormonal bukan merupakan penyebab yang bermakna pada pria.<sup>1,2</sup> Sebagian besar penderita melasma yang datang berobat adalah wanita, karena timbulnya melasma mengganggu keindahan wajah, sehingga dapat mengurangi rasa percaya diri terhadap penampilan pribadi seseorang.<sup>5,11</sup>

Diagnosis melasma biasanya ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, yang dibantu dengan pemeriksaan menggunakan lampu Wood untuk menentukan tipe melasma. Secara klinis, terdapat 3 pola melasma yaitu pola sentrofasial, malar dan mandibular. Berdasarkan pemeriksaan dengan lampu Wood, melasma dapat dibagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe epidermal, dermal, campuran dan *indeterminate*. Pemeriksaan histopatologik hanya digunakan pada kasus-kasus tertentu. Berdasarkan pemeriksaan histopatologik terdapat 3 pola pigmentasi, yaitu tipe epidermal, dermal dan campuran.<sup>1</sup>

Terdapat beberapa macam pengobatan untuk melasma, baik berupa pengobatan topikal, sistemik dan tindakan bedah.<sup>9,12-14</sup> Pengobatan dengan preparat depigmentasi topikal standar pada melasma adalah menggunakan hidrokuinon dengan konsentrasi 2-5% yang dianggap cukup aman dan efektif.<sup>9</sup> Konsentrasi hidrokuinon yang makin tinggi biasanya akan menunjukkan efektivitas lebih tinggi, namun juga mempunyai sifat iritasi yang lebih tinggi.<sup>1,5,15</sup> Selain itu, penggunaan hidrokuinon dapat menimbulkan efek samping lain berupa eritem, rasa terbakar, reaksi dermatitis kontak iritan/alergika, perubahan warna kuku dan gangguan pigmentasi yang ireversibel.<sup>1,6,15</sup> Oleh karena itu, penelitian tentang bahan-bahan depigmentasi yang dapat memperbaiki melasma terus dilakukan dan saat ini telah terdapat beberapa preparat topikal baru seperti asam kojik, asam azaleat, vitamin C, vitamin E, dan sari tumbuhan.<sup>16-18</sup>

Asam kojik merupakan hasil fermentasi jamur beras/jamur kacang hijau, sejak awal tahun 1990-an banyak digunakan di Jepang sebagai bahan depigmentasi untuk alternatif pengobatan melasma. Penggunaan asam kojik ini disebabkan oleh banyaknya laporan mengenai efek samping hidrokuinon yang telah digunakan sejak lama. Dari berbagai penelitian, efek samping asam kojik jauh lebih ringan.<sup>16</sup> Preparat asam kojik yang bersifat sebagai inhibitor enzim tirosinase, saat ini sudah ada di pasaran, namun demikian efektivitasnya sebagai obat melasma apabila dibandingkan dengan hidrokuinon belum banyak

diteliti di Indonesia. Di Indonesia, penelitian penggunaan asam kojik untuk pengobatan melasma dilakukan oleh Rani Satiti dkk di Yogyakarta yang menggunakan asam kojik 2% selama 6 minggu pada 8 penderita dengan hasil baik pada 5 orang (62,5%).<sup>19</sup>

Dari berbagai cara pengobatan melasma ini, akan diteliti perbedaan antara pengobatan melasma menggunakan hidrokuinon dibandingkan dengan asam kojik, karena sampai saat ini hidrokuinon masih merupakan bahan depigmentasi yang dianggap standar untuk pengobatan melasma, sedangkan asam kojik mulai banyak digunakan sebagai alternatif hidrokuinon mengingat dalam beberapa penelitian asam kojik mempunyai efek samping yang relatif lebih ringan.<sup>1,6,15,16</sup>

## **I.2. Identifikasi masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat perbedaan efektivitas dalam perbaikan melasma (warna, ukuran dan homogenitas lesi) dan efek samping (eritem, gatal, rasa panas, kulit mengelupas) antara pengobatan asam kojik 4% dan hidrokuinon 4% selama 10 minggu ?

## **I.3. Tujuan penelitian**

- I.3.1. Tujuan umum : membandingkan hasil pengobatan melasma dengan menggunakan asam kojik 4% dan hidrokuinon 4%.
- I.3.2. Tujuan khusus : - mengetahui efektivitas asam kojik 4% pada pengobatan melasma  
- mengetahui efek samping asam kojik 4%  
- mengetahui waktu terjadinya perbaikan pada melasma  
- mengetahui jenis melasma yang dijumpai

## **I.4. Manfaat penelitian**

Memberikan alternatif pilihan pengobatan pada melasma, disamping obat-obat standar yang sudah ada, serta memberikan rangsangan untuk penelitian lebih lanjut.

## BAB II

### TELAAH KEPUSTAKAAN

#### II.1. Aspek epidemiologi melasma

Melasma adalah hipermelanosis yang banyak dijumpai, biasanya simetris dan ditandai dengan makula coklat kehitaman berbentuk iregular yang mengenai daerah terpapar sinar matahari.<sup>1</sup> Melasma terutama mengenai wajah dapat meluas ke leher, serta dapat dijumpai pada lengan.<sup>2-4</sup>

Melasma berasal dari bahasa Yunani *melas*, yang artinya hitam. Melasma disebut juga *mask of pregnancy* dan *chloasma*, yang berasal dari bahasa Yunani *cloazein* yang artinya menjadi hijau. Oleh karena itu, istilah chloasma untuk hipermelanosis ini merupakan istilah yang keliru.<sup>2,5</sup>

Dikatakan melasma lebih sering mengenai individu kulit berwarna, orang yang berasal dari negara tropis, yaitu daerah dengan pajanan ultraviolet yang terus menerus misalnya pada orang Amerika Latin, Karibia dan orang Asia.<sup>1,3,5,6</sup> Insidens sesungguhnya melasma tidak diketahui, tetapi pada survei yang dilakukan di Amerika Serikat pada 2000 penderita kulit hitam, melasma merupakan kelainan pigmentasi yang terbanyak dijumpai setelah vitiligo dan hiperpigmentasi pasca inflamasi.<sup>1</sup>

Indonesia merupakan negara tropis yang terletak di Asia. Data mengenai prevalensi melasma di negara Asia sangat terbatas, namun diperkirakan di Indonesia berjumlah sekitar 0,2-4% penderita penyakit kulit.<sup>9</sup> Meskipun melasma banyak pada wanita, namun dijumpai sekitar 10% penderita melasma adalah pria.<sup>1,3,9,20</sup> Melasma merupakan masalah kosmetik terutama pada wanita, karena letaknya pada wajah, sehingga sangat mempengaruhi penampilan seseorang. Bagi wanita wajah adalah bagian yang penting, dan seringkali



merupakan aspek yang pertama kali dilihat pada hubungan antar pribadi dan dalam hubungan bermasyarakat.<sup>21</sup>

Meskipun dapat dijumpai pada hampir semua ras, melasma terutama mengenai individu berkulit berwarna, yaitu tipe kulit IV-VI.<sup>1</sup> Fitzpatrick membagi jenis kulit manusia berdasarkan kepekaannya terhadap sinar matahari menjadi 6 kelompok, yaitu:<sup>22</sup>

- Tipe I, golongan orang yang selalu terbakar surya (*sunburn*), dan tidak pernah menjadi berwarna coklat tua (*tanning*) memiliki warna dasar kulit putih.
- Tipe II, golongan orang yang mudah terbakar surya, namun sulit mengalami *tanning*, warna dasar kulitnya putih.
- Tipe III, golongan orang yang sedikit terbakar surya setelah terpapar dan sedikit *tanning*, mempunyai warna dasar kulit putih.
- Tipe IV, golongan orang yang sukar terbakar surya dan cepat mengalami *tanning*, memiliki warna dasar kulit coklat muda.
- Tipe V, golongan orang yang jarang terbakar surya dan mudah *tanning*, mempunyai warna kulit dasar coklat.
- Tipe VI, golongan orang yang tidak pernah terbakar surya, dan warna kulitnya coklat gelap atau hitam.

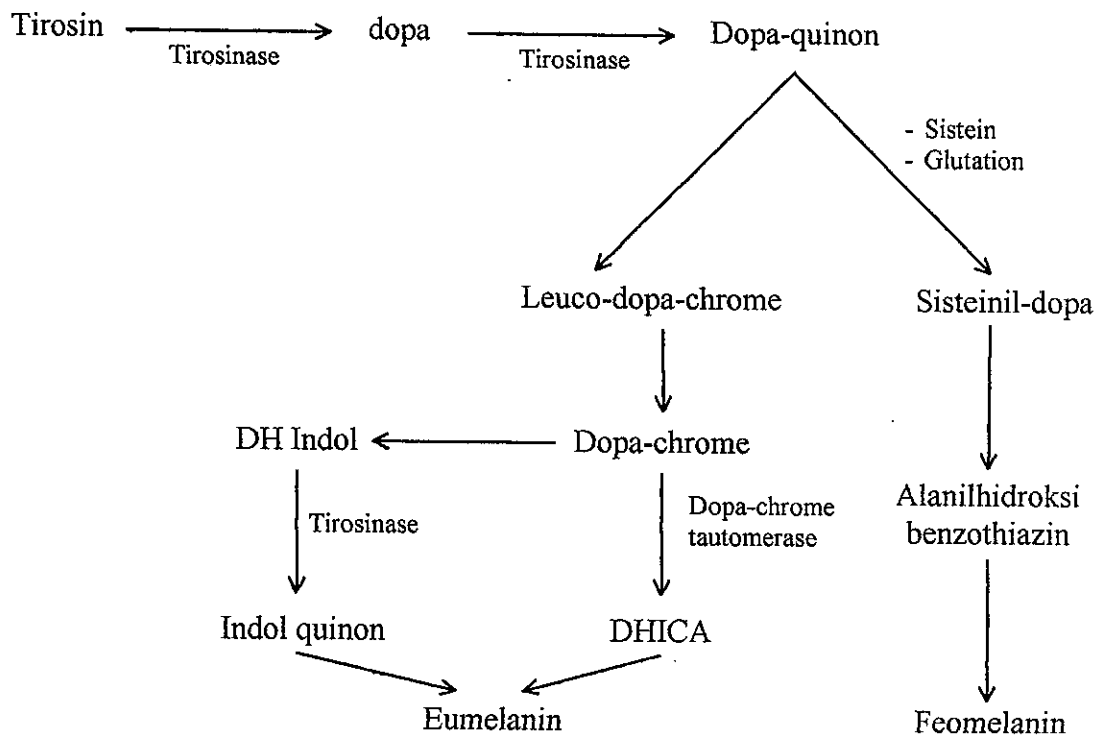
Pemilik kulit dengan tipe I-II biasanya orang Kaukasia, tipe III-IV biasanya orang Mongoloid, tipe IV-V orang Polinesia, dan tipe VI adalah orang Negro. Wanita Indonesia memiliki kulit yang berwarna kuning sampai sawo matang dan termasuk jenis kulit Asia, menurut Fitzpatrick termasuk tipe kulit III-V.<sup>22,23</sup>

## II.2. Etiopatogenesis melasma

Patogenesis melasma belum diketahui dengan pasti, namun berkaitan dengan proses fisiologi pigmentasi kulit dan biosintesis melanin.<sup>4,24,25</sup> Warna kulit manusia terdiri atas dua

komponen, yaitu warna kulit konstitutif dan warna kulit fakultatif. Warna kulit konstitutif adalah pigmentasi melanin di kulit tanpa adanya pengaruh sinar matahari dan hormon, sedangkan warna kulit fakultatif yaitu perubahan warna kulit sebagai akibat dari pengaruh cahaya dan faktor hormonal.<sup>24,26</sup> Melanin adalah pigmen berwarna coklat-hitam, yang bersifat menyerap cahaya. Pada manusia, dikenal adanya eumelanin yang berwarna coklat kehitaman, berasal dari konversi asam amino tirosin menjadi kromofor coklat yang tidak larut dalam alkali; dan feomelanin yang berwarna kuning kemerahan, suatu pigmen yang juga merupakan turunan tirosin dan kemudian bereaksi dengan sistein atau glutathione dan membentuk sisteinil-dopa. Melanin tersusun atas feomelanin dan eumelanin dalam rasio yang bervariasi. Pemisahan pembentukan eumelanin dan feomelanin tergantung dari kandungan sulfhidril sel melanosit. Bila kandungan sulfhidril terlalu rendah akan menghasilkan eumelanin dan bila terlalu tinggi akan menghasilkan feomelanin. Setiap perbedaan kandungan sulfhidril dapat diharapkan menghasilkan indol dan sisteinil-dopa dalam melanosit dan akan menghasilkan warna campuran. Proses pembentukan pigmen ini diperantarai oleh adanya enzim aerob oksidase yang mengandung logam tembaga, yaitu enzim tirosinase.<sup>26,27</sup>

Eumelanin merupakan hasil konversi *dopa-quinone* yang berubah menjadi *leuco-dopa-chrome*, dan kemudian menjadi *dopa-chrome*. Sebagian *dopa-chrome* akan menjadi DHI (dihidroksiindol), yang kemudian bereaksi dengan enzim tirosinase dan/atau peroksidase, akan berubah menjadi *indole-5,6-quinone* (DHI oligomer), yang kemudian akan menjadi eumelanin. Sedangkan *dopa-chrome* lainnya akan bereaksi dengan enzim *dopa-chrome tautomerase* menjadi DHICA (*5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid*) kemudian mengalami oksidasi menjadi DHICA oligomer, yaitu *indole-5,6-hydroxy-quinone-2-carboxylic acid*, dan kemudian menjadi eumelanin.<sup>27,28</sup> Gambar dibawah ini akan menjelaskan mengenai fisiologi terjadinya melanin (eumelanin dan feomelanin) di dalam melanosit.<sup>28</sup>



**Gambar 1. Biosintesis melanin**

(Dikutip dari kepustakaan no.28)

Pada melasma terjadi proses pigmentasi akibat peningkatan produksi melanin atau peningkatan proliferasi melanosit yang aktif. Peningkatan produksi melanin ini terjadi tanpa perubahan jumlah melanosit. Mekanisme timbulnya melasma yang terjadi dalam proses pembentukan melanin, dapat berupa peningkatan produksi melanosom, peningkatan melanisasi melanosom, pembentukan melanosom yang lebih besar, peningkatan pemindahan melanosom dari melanosit ke keratinosit, serta peningkatan ketahanan melanosom dalam keratinosit.<sup>24</sup>

Hampir sepertiga kasus melasma tidak diketahui penyebabnya. Sebagian kasus berkaitan dengan kehamilan dan penggunaan kontrasepsi hormonal. Paparan sinar matahari merupakan faktor utama terjadinya eksaserbasi pada individu yang mempunyai predisposisi genetik.<sup>24</sup> Dikatakan bahwa melasma mempunyai penyebab yang multifaktorial, termasuk faktor genetik, paparan terhadap radiasi ultraviolet, kehamilan, kontrasepsi oral, terapi

progesteron-estrogen, disfungsi tiroid, kosmetik serta obat-obatan fotosensitizer dan anti kejang.<sup>1,12</sup>

Dari berbagai faktor yang telah disebutkan di atas, Pathak<sup>10</sup> berpendapat, bahwa terdapat dua faktor terpenting pada patogenesis melasma, yaitu faktor genetik dan pajanan sinar matahari. Demikian pula di Indonesia yang merupakan negara tropis, dimana matahari bersinar cerah hampir sepanjang hari (sekitar 2000-2500 jam/tahun).<sup>9,21</sup> Di negara-negara 4 musim, sebagian besar penderita menyatakan melasma tampak lebih nyata pada musim panas, dan tampak berkurang/membaik pada musim dingin. Hal ini menunjukkan besarnya kaitan antara melasma dan pajanan sinar matahari.<sup>10</sup>

Dikatakan bahwa terdapat perbedaan jumlah melanosit diantara berbagai lokasi di badan setiap individu. Pada lokasi yang seringkali terpapar matahari seperti pada wajah, terdapat sekitar 2.000 atau lebih melanosit tiap milimeter persegi, sedangkan pada lokasi yang lain sekitar 1.000 tiap milimeter persegi. Hal ini menjelaskan mengapa melasma terlokalisir pada wajah, terutama pada dahi, pipi dan bibir bagian atas. Kulit wajah juga menerima pajanan sinar matahari terbanyak dibandingkan kulit di lokasi lainnya. Reaksi dopa pada melanosit akan meningkat bila kulit menerima pajanan sinar ultraviolet. Pajanan terhadap sinar ultraviolet (290-400 nm) akan merusak gugus sulfhidril yang merupakan penghambat enzim tirosinase, sehingga menyebabkan enzim tirosinase bekerja maksimal, aktivitas melanosit meningkat, proses melanogenesis terpacu dan menyebabkan hiperpigmentasi.<sup>10,20,27</sup>

Selain faktor-faktor diatas, terdapat beberapa hal yang dapat menyebabkan melasma, yaitu faktor hormonal selain estrogen dan progesteron (ACTH, MSH), pemakaian beberapa obat (misalnya klorpromazin, hidantoin, minosiklin), kelainan fungsi hati, infeksi kronis, stres, faktor nutrisi dan faktor-faktor yang tidak diketahui (idiopatik).<sup>24,29,30</sup>

Di Indonesia, frekuensi melasma pada peserta KB yang menggunakan kontrasepsi sistemik sekitar 40,9%, dan biasanya timbul pada 3 tahun pertama penggunaan kontrasepsi.<sup>11</sup> Faktor hormon estrogen dan progesteron berperan penting dalam kejadian melasma, sehingga melasma terutama dijumpai pada wanita usia subur, namun demikian mekanisme terjadinya belum jelas.<sup>10,12</sup>

### **II.3. Aspek klinis dan klasifikasi melasma**

Gambaran klinis melasma biasanya berupa hiperpigmentasi yang simetris pada wajah, berbatas tegas dengan tepi ireguler serta warnanya bervariasi dari coklat muda sampai coklat tua/gelap.<sup>2,4,10,30</sup>

Berdasarkan letak lesi, melasma dibagi menjadi tiga bentuk yaitu bentuk sentrofasial, malar dan mandibular. Lesi di daerah sentrofasial mengenai pipi, dahi, atas bibir (bawah hidung), hidung dan dagu. Lesi malar terletak di daerah malar, yaitu pipi dan hidung, sedangkan bentuk mandibular mengenai ramus mandibularis pipi.<sup>2,31,32</sup> Daerah dahi, hidung, dagu, ujung telinga, bibir atas, sekitar mata, prosesus zigomatikus dan leher bagian depan merupakan daerah yang paling banyak terkena sinar matahari. Biasanya tidak dijumpai adanya kaitan antara pola klinis melasma dengan usia, tipe kulit, penggunaan kontrasepsi oral dan kehamilan.<sup>10</sup>

Selain berdasarkan gambaran klinis, klasifikasi melasma dapat dilakukan berdasarkan pemeriksaan lampu Wood serta hasil pemeriksaan histopatologik.<sup>1,2,10,23,25</sup>

Klasifikasi melasma berdasarkan kedalaman pigmentasi, yang dapat diperiksa dengan menggunakan lampu Wood, terbagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe epidermal, tipe dermal, tipe campuran/*mixed* dan tipe *indeterminate/inapparent*. Pada tipe epidermal, dijumpai adanya perbedaan nyata (kontras) antara warna kulit dan lesi, dimana lesi berwarna jauh lebih gelap dibandingkan dengan warna kulit di sekitarnya. Pada tipe

dermal, lesi terletak pada dermis bagian atas, pada pemeriksaan hanya tampak sedikit perbedaan warna antara kulit normal dan daerah melasma (kurang kontras). Pada penderita dapat dijumpai kedua bentuk (bentuk campuran), dimana tampak peningkatan kontras pada bagian tertentu dan bagian lain tidak dijumpai peningkatan kontras. Pada penderita berkulit gelap (tipe VI), pemeriksaan dengan lampu Wood sulit dinilai, meskipun secara klinis terlihat nyata. Biasanya pada kasus demikian, melanin terletak pada dermis bagian atas. Tipe ini termasuk tipe *inapparent/indeterminate*.<sup>1,14,23</sup> Pemeriksaan lampu Wood ini lebih bermakna pada jenis kulit berwarna terang dan sedang, sedangkan pada kulit berwarna sangat gelap (tipe VI), pemeriksaan menggunakan lampu Wood tidak bermanfaat. Pada individu dengan tipe kulit VI, lesi tampak lebih jelas dilihat dengan sinar biasa.<sup>1,3,10,14</sup>

Pada penderita melasma, hipermelanosis yang ditandai dengan warna kulit coklat muda disebabkan oleh adanya peningkatan jumlah melanin di epidermis dan melanosom pada lapisan basal dan supra basal. Bila tidak dijumpai melanosom di dermis, akan terdapat hamburan dan reemisi minimal dari sinar biru dan ungu. Sebaliknya, adanya melanofag di dermis akan menghasilkan warna biru atau keabuan akibat peningkatan hamburan dan emisi sinar biru pada saat kulit diperiksa dengan sinar biasa. Gejala ini disebut fenomena Tyndall. Hal ini paling baik dinilai pada individu berkulit terang (tipe I-III). Pada individu berkulit gelap, dimana pigmen epidermal dan dermal sangat banyak, melanofag dermal akan menghambat reemisi sinar biru dan ultraviolet akibat fenomena Tyndall, sehingga seringkali sulit mengenali tipe melasma.<sup>10</sup>

Berdasarkan letak pigmen secara histopatologis, melasma dapat dibagi menjadi tipe epidermal, dermal dan campuran. Pada tipe epidermal yang biasanya secara klinis berwarna coklat, timbunan melanin sebagian besar dijumpai pada lapisan basalis dan suprabasal serta sedikit di stratum korneum. Sebagian melanin dijumpai pada makrofag yang terletak perivaskuler. Pada tipe dermal yang secara klinis biasanya berwarna coklat kebiruan, dijumpai

deposit melanin terutama pada dermis bagian atas, juga pada makrofag perivaskuler disertai sedikit infiltrasi limfosit. Pada tipe campuran dapat dijumpai keduanya.<sup>10,23,33</sup>

## **II.4. Penatalaksanaan**

Dalam menentukan pengobatan melasma, terdapat suatu rangkaian berupa penjelasan kepada penderita, pencegahan dan pilihan pengobatan.<sup>12,14,25,31</sup> Penjelasan pertama yang harus diberikan kepada penderita adalah bahwa penatalaksanaan melasma mencakup dua hal yaitu segi pengobatan dan segi perawatan, yang berarti bahwa hal ini membutuhkan waktu cukup lama, kontrol teratur, disamping kesabaran dan pengertian serta kerjasama yang baik antara penderita dan dokter.<sup>12,31</sup>

### **II.4.1. Pencegahan**

Dasar perawatan yang harus diketahui penderita adalah mencegah pajanan matahari berlebihan, penggunaan tabir surya, serta mencegah atau menghilangkan faktor pencetus. Seperti diketahui, faktor penting dalam etiologi melasma antara lain pajanan sinar matahari dan faktor hormonal. Pada penderita perlu dianjurkan untuk menghindari sedapat mungkin sinar matahari, terutama antara jam 09.00-15.00.<sup>20,31</sup> Tabir surya harus tetap digunakan apabila penderita harus keluar rumah meskipun udara tampak berkabut pada waktu tersebut, karena pada waktu berkabut, jumlah sinar yang masuk sekitar 70-80% dibandingkan pada waktu hari cerah. Selain itu kabut akan menghambat radiasi sinar inframerah yang biasanya menyebabkan rasa panas di kulit yang merupakan tanda 'bahaya', sehingga akan meningkatkan risiko timbulnya terbakar surya.<sup>22</sup> Apabila menggunakan kontrasepsi hormonal, dan tidak ada kontra indikasi, penderita dapat disarankan untuk mengganti jenis kontrasepsi. Penderita juga disarankan untuk selalu menggunakan tabir surya selama dan setelah pengobatan. Disamping itu, penderita perlu menghindari pemakaian obat-obatan yang dapat merangsang timbulnya hiperpigmentasi seperti obat anti malaria, golongan tetrasiklin, kortikosteroid sistemik dan beberapa jenis obat penenang. Demikian pula beberapa jenis

kosmetika terutama yang mengandung pewangi, dapat memperberat hiperpigmentasi yang ada, sehingga dapat disarankan untuk dihentikan sementara.<sup>14,20,31</sup>

#### **II.4.1.1. Tabir surya**

Penggunaan tabir surya merupakan hal prinsip dalam pencegahan melasma, terutama tabir surya berspektrum luas, yaitu tabir surya yang mempunyai efek pada lebih dari 1 spektrum sinar.<sup>5,34,35</sup> Tabir surya adalah bahan kimia berbentuk cairan (bening atau seperti susu), gel, krim atau salep yang dapat menyerap dan mengembalikan 95% atau lebih radiasi UVB dan mencegah efek buruk pada kulit manusia akibat pajanan berlebihan radiasi UVB (290-320 nm) dan UVA (320-400 nm).<sup>22</sup> Fungsi proteksi tabir surya diperoleh dari kemampuannya menyerap, memantulkan dan menghamburkan energi surya yang masuk ke kulit.<sup>22,35</sup>

Berdasarkan jenisnya, tabir surya dapat dibedakan menjadi tabir surya topikal dan tabir surya sistemik. Tabir surya topikal adalah tabir surya yang dipakai dengan cara dioleskan, dapat berupa tabir surya fisik dan tabir surya kimiawi, sedangkan tabir surya sistemik adalah obat-obatan yang mempunyai efek tabir surya.<sup>22,31,34,35</sup> Selain penggunaan tabir surya, penderita juga dianjurkan memakai topi atau alat pelindung lain seperti payung untuk perlindungan terhadap sinar matahari untuk waktu yang lama. Penggunaan tabir surya harus dipakai sebagai suatu kebiasaan dan dilakukan selama dan setelah pengobatan.<sup>5,34</sup>

##### **II.4.1.1.a. Tabir surya topikal**

Efektivitas tabir surya topikal diukur berdasarkan nilai faktor pelindung surya (FPS). Faktor pelindung surya adalah harga perbandingan antara jumlah energi UVB yang diperlukan untuk menimbulkan reaksi eritema minimal (DEM) pada kulit yang diolesi tabir surya dengan kulit tanpa olesan tabir surya. Penentuan FPS hanya berdasarkan pengukuran terhadap UVB saja. Makin besar nilai FPS, makin besar pula perlindungannya terhadap



sinar matahari. Nilai FPS setiap saat dapat berubah pada keadaan peningkatan suhu, peningkatan kelembaban, berkeringat dan berenang.<sup>22,36</sup>

Pada umumnya tabir surya bersifat aman dan tidak menimbulkan iritasi, namun demikian ada beberapa efek samping yang dapat terjadi pada penggunaannya. Efek samping yang timbul dapat berupa dermatitis kontak iritan, dermatitis kontak alergika, dermatitis fotokontak alergika, dermatitis fototoksik, dan urtikaria. Dapat juga timbul miliaria, folikulitis dan akne. Efek samping ini selain disebabkan oleh bahan aktifnya dapat juga disebabkan oleh vehikulumnya.<sup>36,37</sup> Sebagai contoh, golongan ester PABA dapat menimbulkan reaksi dermatitis kontak alergika. Selain itu dapat timbul reaksi silang dengan golongan PABA dan derivatnya pada individu yang alergi/sensitif terhadap preparat sulfa, parafenildiamin (misalnya cat rambut) dan benzokain.<sup>22,36,37</sup> Bahan dasar (vehikulum) yang dapat menimbulkan sensitisasi kontak antara lain dapat berupa derivat lanolin, trigliserida, asam lemak, vaselin, pewangi dan bahan tambahan lain. Namun demikian efek samping terhadap penggunaan tabir surya ini relatif jarang dan ringan.<sup>22</sup>

Berdasarkan cara kerja bahan aktifnya, tabir surya topikal dapat dibagi menjadi 3 kategori, yaitu:

- tabir surya kimia

- tabir surya fisik
- tabir surya kombinasi.<sup>22</sup>

- **Tabir surya kimiawi**

Tabir surya kimiawi mengandung satu atau lebih bahan kimia yang bersifat menyerap radiasi UV, baik sebagian maupun seluruhnya, sehingga menghambat penetrasi radiasi UVB dan/atau UVA ke dalam sel epidermis. Biasanya tidak berwarna karena tidak mengandung bahan penyerap sinar kasat mata, bersifat stabil, tidak iritatif, tidak menyebabkan fotosensitisasi, tidak menguap dan tidak mewarnai kulit dan baju, sehingga tabir surya jenis ini secara kosmetik lebih disukai.<sup>22,37</sup> Bahan aktif yang terkandung dalam tabir surya

kimiawi ini antara lain PABA (para amino benzoic acid), ester PABA, benzofenon, sinamat, salisilat dan antranilat. Sebagian besar bahan aktif ini lebih aktif terhadap radiasi UVB.<sup>22</sup>

PABA dan derivatnya mempunyai efek tabir surya pada spektrum sinar sekitar 260-315 (UVB) dengan absorpsi maksimal pada 288 nm, dan mempunyai FPS (faktor pelindung surya) bervariasi antara 4-15.<sup>22,35</sup> Derivat benzofenon bekerja pada spektrum UVA dan UVB, tetapi tidak berefek pada sinar kasat mata (sekitar 260-380 nm), termasuk tabirsurya berspektrum luas, mempunyai FPS 4-6, yang dapat meningkat sampai lebih dari 15 bila dikombinasi dengan golongan PABA. Beberapa derivat benzofenon seperti oksibenzon, sulisobenzon dan dioksibenzon memiliki FPS >15.<sup>35,38</sup> Golongan sinamat mempunyai efek pada spektrum UVB (*cinnoxate* dan dietanolamin-p-metoksisinamat) dan UVA (etilheksil-p-metoksisinamat). Mempunyai FPS sekitar 4-6, dan mudah tercuci.<sup>22,35</sup> Golongan salisilat merupakan tabir surya komersial yang tertua, dan umumnya berefek pada spektrum UVB (260-320 nm). Faktor pelindung surya golongan salisilat ini berkisar antara 2-6.<sup>22,35,38</sup> Golongan antranilat merupakan tabir surya terhadap UVB yang bekerja pada spektrum 290-320 nm.<sup>22</sup> Kepustakaan lain menyatakan bahwa golongan antranilat bekerja pada spektrum UVA, dapat menyerap sinar dengan panjang gelombang 322-350 nm dengan absorpsi puncak pada 340 nm.<sup>35,38</sup>

- **Tabir surya fisik**

Tabir surya fisik, disebut juga *physical blockers*, biasanya berupa substansi yang *opaque* (tidak tembus cahaya), mengandung bahan aktif yang bersifat memantulkan dan menghamburkan radiasi UV dan sinar kasat mata.<sup>22</sup> Biasanya tabir surya jenis ini mempunyai sifat yang berminyak, sehingga secara kosmetik kurang disukai. Jenis ini terutama digunakan pada individu yang sangat sensitif terhadap radiasi UV maupun sinar kasat mata, dan biasanya dioleskan pada lokasi yang kecil seperti hidung, bibir atau telinga.<sup>22,37</sup>

Bahan aktif yang termasuk tabir surya fisik antara lain zinc oksida (ZnO), titanium dioksida ( $\text{TiO}_2$ ), talk (magnesium silikat), magnesium oksida, kaolin, barium sulfat dan *red petrolatum*.<sup>22,35</sup> Zinc oksida dan titanium dioksida adalah bahan aktif yang paling banyak digunakan dan paling efektif dalam menghamburkan dan memantulkan radiasi UV. Kedua bahan aktif tersebut mempunyai efek terbaik pada 250-400 nm dan menunjukkan adanya sifat semikonduktor, sehingga dapat menyerap sebagian sinar dengan panjang gelombang <400 nm. Oksida yang berwarna dapat menghamburkan sinar dan menyerap sebagian dari berbagai spektrum ultraviolet dan sinar kasat mata. ZnO dan  $\text{TiO}_2$  sering digunakan sebagai kombinasi dengan tabir surya kimiawi untuk memperoleh efek penyerapan, efek penutupan dan FPS yang lebih tinggi. Formula yang mengandung tabir surya fisik tidak mudah dicuci dengan air, namun cenderung meleleh karena panas.<sup>22</sup>

Tabir surya fisik ini merupakan tabir surya yang dianjurkan bagi penderita melasma untuk mempertahankan hasil depigmentasi selama pengobatan dan setelah pengobatan selesai, juga pada penderita vitiligo karena selain bersifat kosmetik (sebagai kamufase) juga sebagai terapi terhadap kerusakan aktinik.<sup>22</sup>

- **Tabir surya kombinasi**

Tabir surya kombinasi adalah kombinasi tabir surya yang mengandung bahan aktif yang bersifat mengabsorpsi dengan yang bersifat memantulkan dan menghamburkan radiasi UV, dengan tujuan meningkatkan efek tabir surya dan meningkatkan FPS. Efektivitas tabir surya fisik tergantung pada ukuran partikel bahan aktifnya. Partikel  $\text{TiO}_2$ , besi-oksida, talk dan ZnO merupakan bahan yang sangat efektif menghamburkan spektrum UV dengan panjang gelombang 290-400 nm. Kombinasi  $\text{TiO}_2$  dengan tabir surya kimiawi akan menghasilkan efek tabir surya sangat baik. Tabir surya dengan FPS tinggi (sekitar 30) mengandung sedikitnya 2 tabir surya kimiawi yang memiliki kemampuan tinggi menyerap

radiasi UV dan 1 tabir surya fisik (misalnya  $\text{TiO}_2$ ) yang akan menghamburkan radiasi UV dan sedikit menyerap radiasi UV pada spektrum  $< 400 \text{ nm}$ .<sup>22</sup>

#### **II.4.1.1.b. Tabir surya sistemik**

Tabir surya sistemik adalah bahan-bahan yang digunakan secara sistemik yang memiliki efek sebagai tabir surya. Perlindungan secara sistemik ini mempunyai beberapa keterbatasan, antara lain kemampuannya mencegah terbakar surya belum terbukti, namun demikian dikenal beberapa bahan pelindung surya yang digunakan secara sistemik, misalnya beta karoten, klorokuin, dan beberapa anti oksidan seperti asam askorbat dan vitamin E.<sup>39</sup>

Beta karoten merupakan zat yang terkandung dalam beberapa bahan alami dan dapat dijumpai dalam tomat, wortel, lada hijau, dan jeruk, serta bersifat non toksik. Beta karoten dapat menyerap sinar dalam spektrum sinar kasat mata (360-500 nm) dan memiliki daya absorpsi maksimal pada 450-475 nm. Penggunaan beta karoten dianjurkan untuk menghindari reaksi fotosensitivitas yang disebabkan oleh sinar kasat mata (400-760 nm), biasanya ditujukan pada penderita dengan kadar porfirin yang abnormal. Dosis yang dianjurkan untuk dewasa adalah 120-180 mg/hari, dan dapat ditingkatkan sampai 250 mg/hari, sedangkan pada anak dibawah 9 tahun 30-60 mg/hari dan 90-120 mg/hari untuk anak usia 9-16 tahun. Efek protektif beta karoten nampak setelah pemberian selama 6-8 minggu. Mekanisme proteksi beta karoten belum diketahui. Sebaiknya penggunaan beta karoten selain pada penderita porfiria tetap disertai tabir surya topikal, dengan FPS 20-30, karena beta karoten oral bukan tabir surya yang efektif dalam menyaring radiasi UVB.<sup>22</sup>

Klorokuin dan kuinakrin, suatu obat anti malaria, dikatakan mempunyai efek tabir surya lemah. Klorokuin menghambat sinar spektrum UVA,UVB dan sinar kasat mata

dengan panjang gelombang 222, 328 dan 343 nm, sedangkan kuinakrin pada 280, 424, dan 444 nm.<sup>40</sup>

Suplemen vitamin E sampai saat ini masih kontroversial, beberapa ahli menyatakan bahwa vitamin E dalam bentuk  *$\alpha$ -tocopherol acetate* mempunyai kemampuan menghancurkan radikal bebas dan mencegah pembentukan radikal bebas lainnya, sehingga diperkirakan mempunyai efek fotoproteksi. Namun demikian ternyata, efek fotoproteksi pada pemberian suplemen vitamin E tersebut tidak berbeda bermakna dibandingkan tanpa suplemen.<sup>41</sup>

#### II.4.2. Pengobatan

Prinsip pengobatan melasma adalah menghambat melanogenesis. Ada beberapa cara untuk menghambat melanogenesis, yaitu:<sup>42,43</sup>

- Mengurangi jumlah sinar UV yang mengenai kulit. Selain sebagai pencegahan, penggunaan tabir surya secara teratur juga bermanfaat sebagai terapi. Radiasi UV tidak hanya merangsang tirosinase mRNA secara langsung, tetapi juga akan merangsang sintesis vitamin D<sub>3</sub> yang akan mengaktifkan enzim tirosinase dan  $\alpha$ -MSH. Ini adalah cara terbaik menghambat melanogenesis.
- Mengurangi aktivitas enzim tirosinase. Hal ini dapat dicapai dengan cara memblokir produksi enzim tirosinase, menghambat aktivitas enzimatis tirosinase dan mencegah uptake tirosinase oleh melanosom. Asam laktat dan ekstrak plasenta menekan produksi enzim tirosinase pada tingkat genetik, sedangkan ekstrak licorice dan asam kojik menghambat aktivitas enzimatis tirosinase. Gula amino seperti glukosamin atau galaktosamin mampu menghambat proses glikosilasi enzim tirosinase yang diperlukan untuk uptake ke melanosom dan aktivitas selanjutnya.
- Mengurangi aktivitas melanosit dengan cara menggunakan bahan yang bersifat sitotoksik selektif, seperti asam azaleat, hidrokuinon. Bahan alternatif yang merupa-

kan antagonis  $\alpha$ -MSH seperti melatonin dapat digunakan untuk mencegah aktivasi melanosit.

- Menggunakan antioksidan reaktif seperti asam askorbat yang berfungsi selain menghambat produksi melanin juga akan mengurangi jumlah melanin yang sudah ada.

Pilihan bentuk pengobatan melasma yaitu pengobatan topikal, pengobatan sistemik dan tindakan. Pengobatan topikal yang diberikan biasanya berupa penggunaan bahan depigmentasi, sedangkan pada pengobatan sistemik dapat diberikan vitamin C dosis tinggi dan glutathion. Selain itu dapat digunakan bahan kimia berupa pengelupasan kimiawi (*chemical peeling*) dengan TCA, asam glikolat maupun tindakan bedah seperti dermabrasi dan laser.<sup>3,9,14</sup>

#### **II.4.2.1. Pengobatan topikal**

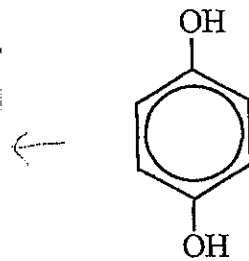
Bahan depigmentasi topikal yang paling banyak digunakan untuk pengobatan melasma adalah hidrokuinon, yang pertamakali digunakan pada sekitar tahun 1961 oleh Spencer dkk.<sup>44</sup> Sekitar 20 tahun terakhir ini dikembangkan berbagai preparat topikal untuk pengobatan melasma, seperti asam azaleat, asam retinoat, asam kojik, asam askorbat, arbutin, vitamin E, serta ekstrak tumbuhan sebagai alternatif penggunaan hidrokuinon.<sup>16,18,45</sup>

##### **II.4.2.1.a. Hidrokuinon**

Hidrokuinon adalah bahan kimia golongan hidroksi fenol yang mempunyai rumus bangun  $C_6H_6O_2$  dan mempunyai BM 110,1.<sup>17</sup> Hidrokuinon merupakan preparat depigmentasi yang paling sering digunakan untuk pengobatan melasma dengan konsentrasi antara 2-5%, dan masih merupakan terapi yang memiliki efektivitas yang tinggi.<sup>1,46</sup> Konsentrasi hidrokuinon yang lebih tinggi biasanya akan menunjukkan efektivitas lebih tinggi, namun juga mempunyai sifat iritasi yang lebih tinggi.<sup>1,5,17</sup>

Titik tangkap hidrokuinon pada pengobatan melasma adalah:<sup>1,5,28,42,43</sup>

- Menghambat kerja enzim tirosinase pada melanosit.
- Mempunyai efek sitotoksik selektif pada melanosit.
- Meningkatkan degradasi melanosom.
- Menurunkan aktivitas melanosit
- Merusak melanosit.
- Menurunkan produksi melanosom.



Gambar 2. Hidrokuinon

Telah banyak penelitian mengenai pengobatan melasma dengan menggunakan hidrokuinon dalam berbagai konsentrasi dengan hasil yang bervariasi, misalnya penelitian Sanchez dkk yang memperoleh hasil baik pada 36-88% penderita dengan menggunakan hidrokuinon 3%, atau Fitzpatrick dkk yang menggunakan hidrokuinon 5% dengan perbaikan 80%.<sup>1</sup> Selain digunakan sebagai obat tunggal, hidrokuinon juga digunakan secara kombinasi dengan bahan lain untuk pengobatan melasma. Gano dan Garcia mendapatkan perbaikan 65% pada pengobatan menggunakan hidrokuinon 2%, betametason valerat 0,1% dan tretinoin 0,05% selama 10 minggu.<sup>1,5</sup> Penggunaan hidrokuinon 2% dan asam glikolat 5% memberikan hasil baik pada 72% penderita yang diterapi selama 3 bulan.<sup>46</sup>

Cara pemakaian yang dianjurkan adalah pengolesan 1 kali sehari pada malam hari selama beberapa jam pada minggu pertama, kemudian ditingkatkan dan digunakan sepanjang malam. Pada pagi dan siang hari dianjurkan menggunakan tabir surya.<sup>20</sup> Agar

efektif, hidrokuinon harus digunakan setidaknya selama 2 bulan, karena biasanya respon awal berupa depigmentasi nampak dalam waktu 6-8 minggu dan dapat diteruskan sampai 4 bulan.<sup>8,20</sup> Penggunaan hidrokuinon yang lebih lama dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, terutama pada konsentrasi tinggi, berupa okronosis.<sup>8</sup> Okronosis adalah pigmentasi berbentuk jala pada wajah, yang biasanya mengenai pipi, dahi dan daerah periorbita.<sup>1</sup> Timbulnya okronosis pertama kali dilaporkan pada wanita di Afrika Selatan yang menggunakan hidrokuinon dalam konsentrasi tinggi (6-8%) sebagai bahan pemutih dalam waktu lama. Laporan selanjutnya dijumpai di negara lain di Afrika dan sebagian besar diderita oleh individu berkulit hitam yang mendapat pajanan matahari sepanjang hari.<sup>1,5</sup> Disamping itu, efek samping lain yang dapat timbul akibat penggunaan hidrokuinon adalah eritem, rasa terbakar, hiperpigmentasi pasca inflamasi, reaksi dermatitis kontak iritan/alergika, *confetti-like depigmentation* dan perubahan warna kuku.<sup>1,13,17,30</sup>

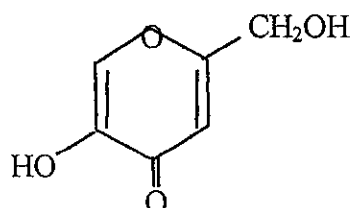
Saat ini hidrokuinon sebagai bahan depigmentasi masih banyak digunakan, namun karena mulai banyaknya laporan mengenai efek samping, banyak bahan depigmentasi lain yang dicoba sebagai alternatif pengobatan melasma. Selain itu hidrokuinon bersifat mudah teroksidasi, sehingga menyebabkan perubahan warna obat menjadi kecoklatan. Perubahan warna preparat hidrokuinon menunjukkan berkurangnya potensi obat. Preparat hidrokuinon sebaiknya dihabiskan dalam waktu 30 hari, dan disimpan dalam wadah yang tidak tembus cahaya serta dijauhkan dari sinar matahari.<sup>13,46</sup>

#### II.4.2.1.b. Asam kojik

Asam kojik adalah suatu bahan yang merupakan hasil fermentasi dari jamur *Aspergillus oryzae*/*Aspergillus sojae* yang berasal dari beras/kacang hijau, oleh karbohidrat heksosa.<sup>46,47</sup> Nama koji berasal dari bahasa Jepang yang artinya kultur dari *Aspergillus oryzae*.<sup>47</sup> Asam kojik mempunyai struktur kimia 5-hidroksi-2-hidroksimetil- $\gamma$ -piron dengan rumus bangun  $C_6H_6O_4$  dan BM 142,11.<sup>48,49</sup>



Asam kojik tersedia dalam konsentrasi 0,4-4%.<sup>14,47,48</sup> Sejak awal 1990-an digunakan di Jepang sebagai bahan depigmentasi yang merupakan alternatif pengobatan melasma mengingat banyaknya efek samping hidrokuinon.<sup>16,28,43</sup> Disamping itu, asam kojik mulai banyak digunakan karena selain merupakan inhibitor tirosinase, juga secara farmakologik lebih stabil daripada hidrokuinon.<sup>46</sup>



Gambar 3. Asam kojik

Titik tangkap asam kojik pada pengobatan melasma adalah.<sup>16,28,42,48</sup>

- Menghambat enzim *dopa-chrome tautomerase* sehingga terjadi supresi tautomerisasi dari *dopa-chrome* menjadi 5,6 dihidroksiindol-2-carboxylic acid (DHICA).
- Menghambat pembentukan eumelanin.
- Menurunkan jumlah eumelanin (*melanin content*).
- Merusak melanosit.
- Mengurangi transfer melanin ke keratinosit.

Selain itu, asam kojik mempunyai sifat mengabsorpsi radiasi UV, efek antimikroba/antibakteri lemah, antijamur, anti iritasi, hidrofobik serta mempunyai efek rehidrasi dan menghaluskan kulit (*smoothing*).<sup>16,47,50,51</sup>

Di Jepang telah dilakukan beberapa penelitian menggunakan asam kojik untuk pengobatan melasma, dan diperoleh hasil bervariasi, misalnya penelitian Mishima dkk (1995) menggunakan asam kojik 1% selama 14 bulan menunjukkan hasil baik 92,6%.<sup>28</sup> Peneliti lain (Nakayama & Mishima) mendapatkan hasil 95,5%, tanpa efek samping, dengan

penggunaan asam kojik 1%.<sup>16</sup> Pada penggunaan asam kojik 2,5% juga diperoleh hasil bervariasi, yaitu antara 65-82,6%.<sup>49</sup>

Penelitian Thada Piamphongsant di Thailand yang menggunakan kombinasi asam kojik 4% dengan betametason 0,05% dan asam retinoat 0,05% selama 3-6 bulan menunjukkan efektivitas 27-87%.<sup>14</sup> Rani Satiti dkk di Jogjakarta menggunakan asam kojik 2% pada 8 penderita melasma selama 6 minggu dan mendapatkan hasil baik pada 62,5% penderita.<sup>19</sup> JT Lim di Cina mengadakan penelitian pada 40 wanita penderita melasma tipe epidermal dengan hidrokuinon 2% + asam glikolat 10% dengan kombinasi asam kojik 2%, dan didapatkan bahwa kombinasi dengan asam kojik meningkatkan angka perbaikan melasma, yaitu hasil baik dijumpai pada 60% penderita, sedangkan bila tanpa asam kojik diperoleh hasil baik pada 47,5% penderita.<sup>52</sup> Penelitian lain yang menggunakan kombinasi asam kojik 2% dan asam glikolat 5% selama 3 bulan memberikan hasil baik pada 79% penderita.<sup>46</sup>

Preparat asam kojik mempunyai beberapa kelebihan dibandingkan dengan hidrokuinon antara lain efek samping yang relatif ringan, stabil dalam waktu lama sehingga tidak menimbulkan perubahan warna menjadi kecoklatan.<sup>14,46</sup> Formula asam kojik dikatakan mempunyai efektivitas yang sama dengan hidrokuinon.<sup>46</sup>

Dari berbagai penelitian penggunaan asam kojik untuk pengobatan melasma, efek samping yang dijumpai relatif ringan, berupa eritem, rasa panas dan sedikit iritasi yang biasanya terjadi pada awal pengobatan dan membaik dalam waktu 2-3 minggu.<sup>14,46,52</sup> Nakagawa & Kawai menjumpai adanya efek samping berupa dermatitis kontak alergika pada penggunaan asam kojik.<sup>6</sup> Namun beberapa penulis lain tidak menjumpai timbulnya efek samping yang berarti.<sup>16,28</sup>

#### II.4.2.1.c. Asam azaleat

Asam azaleat adalah asam dikarboksilat yang telah terbukti dapat digunakan pada pengobatan jerawat dan beberapa kelainan hiperpigmentasi termasuk melasma dan lentigo maligna.<sup>1,13,21</sup> Asam azaleat mempunyai BM 188,2 dan rumus bangun  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  atau *1,7-heptane dicarboxylic acid*. Dapat dijumpai dari bahan alami seperti gandum, barley, dan gandum hitam. Selain itu, asam azaleat dapat dihasilkan secara endogen dari proses  $\omega$ -oksidasi asam lemak monokarboksilat. Diduga asam azaleat dan asam linolenat yang terkandung dalam fosfolipid membran sel merupakan sumber utama pembentukan asam azaleat secara endogen. Pada orang sehat, asam azaleat sedikit diekskresikan, namun pada penderita dengan penyakit metabolik seperti asiduria nonketotik dikarboksilat, asam azaleat dan asam-asam dikarboksilat lainnya diekskresi dalam jumlah banyak.<sup>45</sup>

Asam azaleat bekerja secara selektif pada melanosit yang abnormal dan hiperaktif. Cara kerja asam azaleat pada melasma adalah menghambat aktivitas enzim tirosinase (bekerja sebagai inhibitor kompetitif tirosinase), selain itu juga secara tidak langsung menghambat enzim tirosinase melalui sistem tioreduksin reduktase, dengan cara meningkatkan konsentrasi tioreduksin tereduksi intraseluler, yang merupakan inhibitor poten enzim tirosinase. Disamping itu, asam azaleat juga menghambat enzim lain, yaitu NADH dehidrogenase, suksinat dehidrogenase dan enzim ubiquinon-cytC-oksidoreduktase, yang merupakan enzim-enzim mitokondria, sehingga akan menghambat pembentukan ATP sel dan merusak struktur sel melanosit.<sup>1,21,45</sup>

Konsentrasi asam azaleat yang dipergunakan pada melasma bervariasi antara 15-20%.<sup>1</sup> Asam azaleat biasanya digunakan sebagai obat tunggal, namun dapat juga digunakan secara kombinasi. Suatu penelitian yang menggunakan asam azaleat 20% kombinasi dengan asam glikolat 15-20% untuk pengobatan melasma selama 24 minggu, diperoleh hasil sama

efektif dengan hidrokuinon, hanya saja terdapat iritasi yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan hidrokuinon 4%.<sup>53</sup>

Efek samping akibat penggunaan asam azaleat antara lain gatal, eritem, rasa terbakar, kulit kering dan berskuama, yang biasanya akan berkurang dan menghilang setelah 2-4 minggu. Meskipun jarang, dapat juga terjadi reaksi sensitisasi dan/atau reaksi fototoksik.<sup>1,21,53</sup>

#### **II.4.2.1.d. Asam retinoat**

Penggunaan asam retinoat bentuk *all-trans* (tretinoin) untuk pengobatan melasma dapat secara kombinasi maupun tersendiri. Konsentrasi tretinoin untuk pengobatan melasma adalah 0,05% atau 0,1%, sedangkan bila secara kombinasi, dapat disertai dengan hidrokuinon 2-5% dengan atau tanpa kortikosteroid topikal.<sup>1,46,54,55</sup> Kombinasi tretinoin dan hidrokuinon dengan/tanpa kortikosteroid bertujuan untuk meningkatkan kemanjuran dan mengurangi efek samping.<sup>12</sup>

Mekanisme kerja tretinoin pada pengobatan melasma belum jelas, namun diduga tretinoin menghambat enzim tirosinase pembentuk melanin. Disamping itu, mendispersikan butir-butir pigmen di keratinosit, menghambat transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit, dan mempercepat degradasi melanosom akibat peningkatan turn over epidermis. Pada penelitian *in vitro*, terbukti tretinoin menghambat induksi tirosinase pada sel melanoma yang dikultur.<sup>20,54</sup> Pada akhir pengobatan selama 40 minggu dengan tretinoin 0,1%, diperoleh gambaran penebalan epidermis disertai pengurangan pigmen sebanyak 36%, namun tidak dijumpai adanya kerusakan melanosit.<sup>55</sup>

Penelitian menggunakan tretinoin topikal 0,1% selama 40 minggu menunjukkan hasil baik yang bervariasi pada 68-73% penderita, namun perbaikan yang nyata baru nampak setelah pengobatan 24 minggu.<sup>54,56</sup> Sebaliknya, penelitian tretinoin 0,1% pada 15

penderita melasma di Jepang menunjukkan tidak adanya perbaikan dan dijumpai efek samping yang berat.<sup>1</sup>

Pada tahun 1975, Kligman dan Willis mengusulkan penggunaan kombinasi hidrokuinon 5%, tretinoin 0,1% dan deksametason 0,1%, yang kemudian dikenal sebagai formula Kligman. Preparat ini harus selalu dibuat baru, tidak lebih dari 1 bulan, karena bila hidrokuinon teroksidasi, akan berubah warna dan kehilangan potensinya.<sup>5,12,29</sup> Formula Kligman ini kemudian banyak ditiru dan dilakukan berbagai variasi, misalnya hidrokuinon 2% + tretinoin 0,05-0,1% atau hidrokuinon 5% + asam salisilat 2-3% + desonid 0,05%.<sup>5</sup> Pada penelitian Gano dan Garcia yang melakukan pengobatan kombinasi tretinoin 0,05% dengan hidrokuinon 2% dan betametason valerat 0,1% selama 10 minggu diperoleh hasil baik pada 65% penderita.<sup>5,29</sup> Pathak dkk menyatakan bahwa kombinasi terbaik untuk melasma adalah hidrokuinon 2% dan tretinoin 0,05% atau 0,1% dalam cairan alkohol.<sup>5</sup>

Efek samping tretinoin bervariasi dan dapat berupa eritema, kulit terkelupas, iritasi, dermatitis serta hiperpigmentasi.<sup>1,12,56</sup> Disamping itu, penggunaan kortikosteroid harus hati-hati, karena pemakaian jangka panjang pada wajah dapat menimbulkan efek samping seperti telangiektasis, atrofi atau akne rosacea.<sup>5,29</sup>

#### **II.4.2.1.e. Bahan depigmentasi alternatif lainnya**

Beberapa bahan depigmentasi alternatif lainnya adalah arbutin, asam askorbat, vitamin E, ekstrak tumbuhan, licorice dan lain-lain.<sup>16</sup>

Arbutin, disebut juga arbutus, adalah ekstrak tanaman bearberry (*Bergenia crassifolia* Fritsch), yang banyak dijumpai di seluruh dunia.<sup>15,57</sup> Arbutin merupakan glikosida hidrokuinon, namun tidak terurai menjadi hidrokuinon pada kulit, dan efek hambatan melanogenesisnya tidak menyebabkan kerusakan melanosit.<sup>16</sup> Sejak abad ke-18, arbutin telah digunakan sebagai obat, karena mempunyai efek anti inflamasi, anti bakteri

dan anti mikroba. Pada tahun 1788 arbutin sudah tercatat dalam London Pharmacopoeia.<sup>57</sup> Cara kerja arbutin pada pengobatan melasma adalah menghambat pembentukan pigmen melanin dengan cara menghambat aktivitas enzim tirosinase.<sup>57</sup> Penulis lain menyatakan bahwa arbutin berkompetisi dengan dopa di reseptornya pada tirosinase.<sup>28</sup> Menurut Morisaki dkk<sup>15</sup> arbutin menekan ekspresi dan sintesis enzim tirosinase. Arbutin banyak digunakan di Jepang, dan disukai karena tidak bersifat iritatif.<sup>57</sup> Pada penelitian in vitro, kerja arbutin dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase seluler lebih kuat daripada asam kojik dan asam askorbat, namun secara keseluruhan sebagai bahan depigmentasi, arbutin lebih lemah daripada asam kojik. Pada penelitian in vivo menggunakan krim arbutin 3% 3 kali sehari selama 21 hari, dijumpai perbaikan pada 90% penderita, dan tidak dijumpai efek samping.<sup>16</sup>

Asam askorbat secara oral dikenal sebagai anti oksidan dan banyak dipergunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan melasma. Beberapa tahun terakhir ini dikembangkan penggunaan derivat vitamin C secara topikal. Terdapat 2 bentuk derivat vitamin C topikal, yaitu bentuk hidrofilik dan bentuk lipofilik. Pada penelitian in vitro, didapatkan bahwa bentuk lipofilik jauh lebih stabil daripada vitamin C dan bentuk hidrofiliknya. Sedangkan sifat biologik keduanya menunjukkan hal yang serupa, yaitu menghambat pembentukan melanin (dengan cara mereduksi dopa-kuinon menjadi dopa), menghambat aktivitas radikal bebas.<sup>15</sup> Derivat lipofilik ini stabil dan mempunyai kelarutan baik di dalam berbagai preparat kosmetika, mempunyai afinitas dan absorpsi percutan yang baik pada kulit sehingga dalam bentuk kosmetika dapat diperoleh efek pemutih.<sup>16,58</sup>

Dasar pemakaian vitamin E topikal sebagai bahan pemutih adalah sifat anti oksidan yang dimiliki oleh vitamin E.<sup>59</sup> Penggunaan vitamin E 2% topikal (mengandung  *$\alpha$ -tocopherol acetate*) telah terbukti dapat mengurangi reaksi terbakar surya (*sunburn*),

kerusakan kulit akibat UVB dan pembentukan radikal bebas.<sup>22,41</sup> Diperkirakan vitamin E topikal mempunyai daya absorpsi cahaya dan dianggap mempunyai FPS 3.<sup>60</sup>

Licorice mempunyai bahan aktif yang disebut glabridin, yang bersifat menghambat aktivitas tirosinase, menghambat *dopa-chrome tautomerase*, dan menghambat konversi spontan *dopa-chrome* menjadi DHICA, sehingga dapat mencegah pembentukan melanin. Penggunaan licorice pada penderita melasma 2-3 kali sehari selama 4 bulan, diperoleh hasil yang baik.<sup>16</sup>

Penelitian terhadap beberapa ekstrak tumbuhan juga dilakukan untuk mendapatkan alternatif bahan pemutih untuk pengobatan melasma. Ekstrak teh hijau menghambat transport melanosom yang matur dari melanosit ke keratinosit, namun efek penghambatan terhadap enzim tirosinase masih diteliti lebih lanjut.<sup>15</sup> Ekstrak bunga matahari (*Chamomile recutita*) bersifat sebagai antagonis endotelin. Endotelin, merupakan substansi yang dikeluarkan oleh keratinosit dan ikut mempengaruhi proses melanogenesis. Terdiri atas endotelin-1 dan endotelin-2. Meskipun reaksi pada melanogenesis yang diperantarai oleh endotelin belum sepenuhnya dimengerti, beberapa ahli menemukan adanya peningkatan ion  $Ca^{2+}$  di dalam melanosit. Endotelin akan berikatan dengan reseptor pada membran sel melanosit, merangsang sintesis inositol-1-4-5-fosfat. Peningkatan kadar zat ini akan menyebabkan pelepasan ion  $Ca^{2+}$  dari retikulum endoplasmik ke dalam plasma sel.<sup>28</sup> Dari penelitian diperoleh bahwa endotelin ini meningkatkan sintesis DNA dan meningkatkan melanogenesis.<sup>16,28</sup> Suatu penelitian *in vitro* terhadap endotelin yang disinari ultraviolet terbukti mempengaruhi ekspresi enzim tirosinase dan proliferasi melanosit. Efek depigmentasi yang ditimbulkan oleh antagonis endotelin lebih cepat daripada inhibitor tirosinase, sebab antagonis endotelin ini hanya melalui membran melanosit dan membran melanosom, sedangkan inhibitor tirosinase harus melalui stratum korneum dan lapisan-lapisan di bawahnya baru membran melanosit dan membran melanosom. Dari penelitian,

pigmentasi akibat sinar UV menghilang empat kali lebih cepat dengan antagonis endotelin daripada inhibitor tirosinase.<sup>16</sup>

#### II.4.2.2. Pengobatan sistemik

Pengobatan melasma secara oral dianjurkan bila dijumpai melasma yang luas, sampai ke dermis dan tidak membaik dengan pengobatan topikal. Biasanya diberikan vitamin C (asam askorbat) dosis tinggi dan glutathione.<sup>20</sup>

Asam askorbat mempunyai sifat mudah teroksidasi, sehingga berperan sebagai reduktor (anti oksidan) pada biosintesis melanin yang banyak membutuhkan oksigen. Efek pemberian asam askorbat ini adalah merubah melanin bentuk oksidasi (eumelanin) menjadi melanin bentuk reduksi (feomelanin), serta mencegah pembentukan melanin dengan mengubah dopa-kuinon menjadi dopa. Biasanya asam askorbat diberikan dalam dosis tinggi, yaitu 1-2 gram/hari.<sup>7,20,31</sup>

Glutathione adalah suatu tripeptida yang rumus kimianya terdiri dari 3 asam amino, yaitu glutamin, sistein dan glisin. Glutathione mempunyai gugus sulfhidril yang terletak pada asam amino sistein, yang dapat berikatan dengan ion  $\text{Cu}^{2+}$  dari enzim tirosinase. Gugus sulfhidril ini berperan sebagai reduktor yang dapat mengubah melanin dari bentuk oksidasi menjadi bentuk tereduksi, yang terjadi secara alamiah akibat pengaruh enzim glutathione reduktase.<sup>20,27</sup> Enzim glutathione reduktase ini lebih banyak dijumpai pada individu berkulit terang, sehingga lebih banyak menghasilkan feomelanin.<sup>20,26</sup> Glutathione digunakan secara oral dengan dosis 150-300 mg/hari selama 6-12 minggu, dijumpai perbaikan pada 81,4% kasus.<sup>20</sup> Penelitian mengenai kombinasi penggunaan glutathione dan pengobatan topikal juga pernah dilakukan di Semarang, dengan hasil baik pada 64% kasus.<sup>61</sup> Penggunaan bersama dengan vitamin C akan memberikan efek sinergistik, terutama pada kasus melasma yang berat.<sup>20,61</sup> Namun demikian saat ini tidak lagi tersedia preparat glutathione di Indonesia.<sup>20</sup>



#### II.4.2.3. Tindakan khusus

Beberapa tindakan khusus yang dapat dilakukan pada penderita melasma antara lain bedah kimia (*chemical peeling*/pengelupasan kimiawi), dermabrasi, bedah laser, bedah beku, dan bedah listrik.<sup>7,12,13,20</sup>

Pengelupasan kimiawi untuk pengobatan melasma dapat dilakukan dengan TCA (asam trikloroasetat), dengan konsentrasi bertahap 10-75%.<sup>7,13</sup> Konsentrasi TCA yang dipilih adalah yang menimbulkan deskuamasi dan pengurangan lesi tanpa kerusakan yang berlebihan.<sup>13</sup> Untuk pengobatan melasma dapat digunakan peeling TCA superfisial (TCA 10-35%) atau medium (TCA 35-50%). Pada peeling superfisial dapat dicapai kedalaman sampai pars papilaris dermis, sedangkan peeling medium dapat sampai pars retikularis dermis.<sup>7</sup> Penggunaan TCA konsentrasi tinggi harus berhati-hati mengingat dapat timbul efek samping berupa nekrosis epidermis dan hiperpigmentasi pasca inflamasi terutama pada individu dengan tipe kulit V dan VI.<sup>7,12,13</sup> Pengelupasan kimiawi dengan asam glikolat 50-80%, suatu asam alfa hidroksi yang berasal dari tebu dan paling banyak digunakan, paling sedikit dilakukan 3-4 kali dengan interval 4 minggu untuk mengurangi efek samping.<sup>12</sup> Penelitian lain menggunakan asam glikolat 20-70% yang dikombinasikan dengan pemberian pemutih pada malam hari dan tabir surya pada pagi dan siang hari sebanyak 6-10 kali dengan interval 1-2 minggu.<sup>20</sup>

Dermabrasi dapat dilakukan untuk pengobatan melasma, namun harus diperhatikan kemungkinan timbulnya hiperpigmentasi, serta komplikasi tindakan dermabrasi berupa milia, keloid dan telangiektasis yang menetap.<sup>12</sup>

Bedah laser saat ini dikembangkan juga untuk pengobatan melasma, terutama melasma tipe dermal. Dasar teori pengobatan laser untuk melasma adalah teori fototermolisis selektif yang menyatakan bahwa kromofor dapat dirusak secara selektif dengan pulse

cahaya yang sesuai panjang gelombangnya dan waktunya, yaitu lebih pendek daripada waktu kromofor kehilangan energi panas dari jaringan di sekitarnya. Bila kromofor dipanasi oleh sinar laser lebih lama dari waktu relaksasi termalnya, akan terjadi difusi panas, sehingga timbul kerusakan termal kolateral dan risiko terjadinya jaringan parut. Apabila waktunya lebih pendek daripada waktu relaksasi termal lesi sasaran, tidak akan terjadi difusi panas, sehingga kerusakan hanya terbatas pada lesi sasaran.<sup>12</sup> Beberapa jenis laser yang bekerja secara selektif menghancurkan melanin dermis tanpa menimbulkan kerusakan pada sel atau jaringan di sekitarnya adalah *Q-switched ruby* (694 nm), *Q-switched alexandrite* (775 nm), *short-pulse green dye* (504-510 nm), dan laser *Q-switched neodymium (Nd)-YAG* (1064 nm, dapat digandakan frekuensinya sehingga menghasilkan 532 nm).<sup>12,20</sup> Penggunaan laser erbium:YAG (Erbium:Yttrium-Aluminium-Garnet) beberapa tahun terakhir ini dianjurkan sebagai alternatif pengobatan untuk melasma yang refrakter. Jenis laser ini bekerja dengan panjang gelombang 2940 nm yang diabsorpsi dengan sangat baik oleh jaringan yang mengandung air. Sifat ini memungkinkan laser erbium:YAG menembus kulit dengan kerusakan termal minimal, sehingga mengurangi risiko timbulnya hiperpigmentasi pasca inflamasi. Penyembuhan lebih cepat dan insiden timbulnya komplikasi lebih sedikit dibandingkan penggunaan laser jenis lainnya.<sup>6</sup>

Selain beberapa jenis tindakan khusus seperti diatas, alternatif lain tindakan untuk melasma adalah bedah beku, baik dengan nitrogen cair atau karbon dioksida, serta bedah listrik.<sup>7,31</sup>

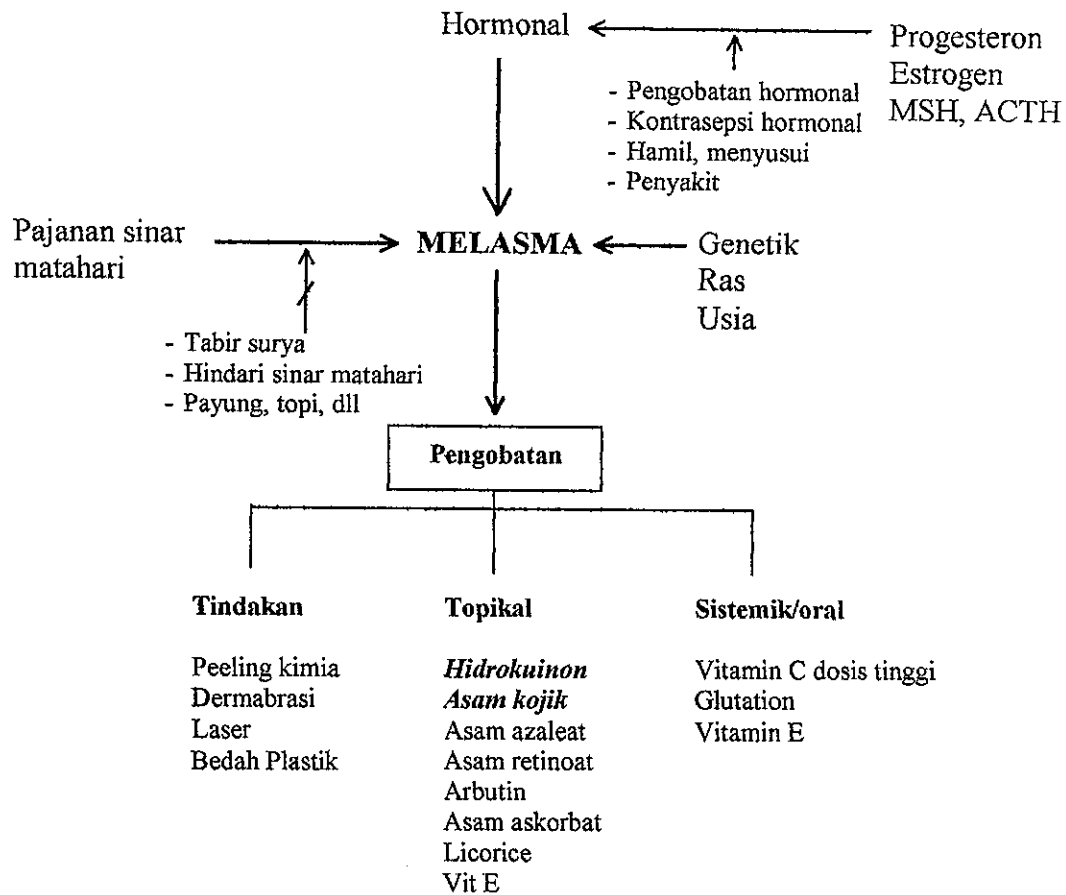
### **BAB III**

### **HIPOTESIS**

Pengobatan melasma menggunakan asam kojik 4% memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan hidrokuinon 4%.

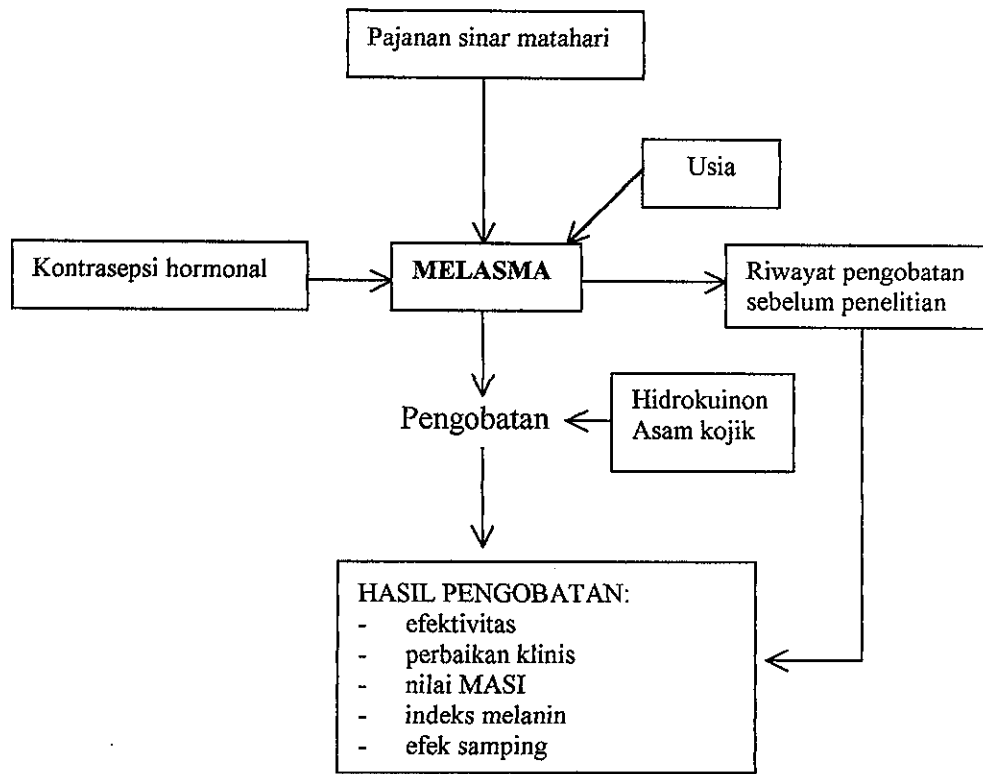
## BAB IV

### KERANGKA TEORI



## BAB V

### KERANGKA KONSEP



## BAB VI

### METODOLOGI PENELITIAN

**VI.1. Rancangan penelitian:** Studi acak terkontrol, buta ganda, peserta penelitian dibagi secara acak (*randomized permuted block*) dan masing-masing mendapatkan pengobatan dengan hidrokuinon 4% atau asam kojik 4% pada malam hari. Pada pagi dan siang hari peserta menggunakan tabir surya Parasol<sup>®</sup> SPF 30 cair.

**VI.2. Tempat dan waktu penelitian:** Sub bagian kosmetik medik bagian kulit dan kelamin RSDK, bulan Desember 1999 sampai dengan April 2000.

#### **VI.3. Populasi dan sampel penelitian**

1. Populasi penelitian adalah penderita melasma yang datang di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang
2. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara acak (*random*)
3. Besar sampel yang akan diteliti diperkirakan berdasarkan formula SJ Pocock, yaitu penghitungan jumlah sampel berdasarkan atas perbedaan 2 proporsi (prosentase sukses) yang diharapkan pada 2 jenis pengobatan.<sup>62</sup>

$$N = \frac{p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)}{(p_2 - p_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

- $p_1$  = % sukses yang diharapkan pada pengobatan standar  
= % sukses yang diharapkan pada pengobatan dengan hidrokuinon = 52%  
 $p_2$  = % sukses yang diharapkan pada pengobatan lain  
= % sukses yang diharapkan pada pengobatan dengan asam kojik = 80%  
 $\alpha$  = tingkat kemaknaan = 0,05  
 $1 - \beta$  = derajat kepastian bahwa perbedaan  $p_1$  dan  $p_2$  bila memang ada akan terdeteksi = 80%  
 $f(\alpha, \beta)$  = nilai yang diperoleh dengan perhitungan derajat kesalahan 20% dan tingkat kemaknaan 0,05  
= 7,9

$$N = \frac{0,52 \times (0,48) + 0,8 \times (0,2)}{(0,8 - 0,52)^2} \times 7,9 = 41,1$$

n yang dibutuhkan untuk setiap kelompok pada penelitian ini adalah 41,1. Perkiraan angka drop out 10%. Dengan demikian besar sampel yang dibutuhkan untuk setiap kelompok adalah 45 orang, sehingga sampel keseluruhan berjumlah 90 orang.

#### **VI.4. Kriteria inklusi dan eksklusi**

##### **1. Kriteria inklusi**

- Wanita dewasa, usia 30 – 59 tahun
- Menderita melasma

##### **2. Kriteria eksklusi**

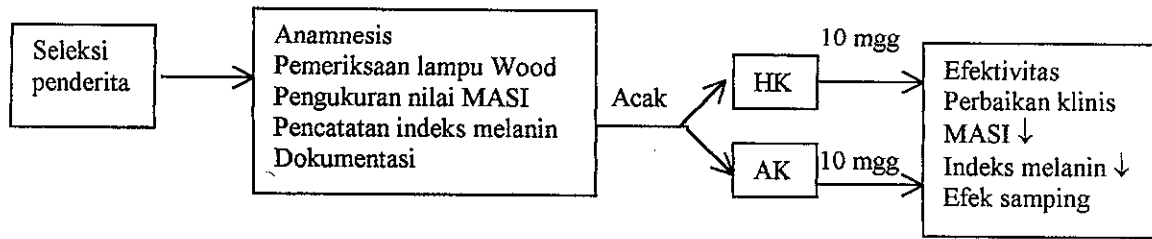
- Wanita hamil
- Wanita menyusui
- Wanita pengguna kontrasepsi hormonal  $\leq 3$  tahun
- Wanita dengan keganasan pada wajah
- Wanita dengan riwayat hipersensitif terhadap hidrokuinon atau asam kojik

#### **VI.5. Pengumpulan data**

Sarana/instrumen penelitian yang digunakan terdiri atas:

- status (memuat identitas, anamnesis, dan data klinis berupa pola/lokasi melasma, tipe melasma berdasarkan lampu Wood, serta perhitungan nilai MASI)
- mistar kain (midlin)
- kapas, pembersih wajah
- lampu Wood (UV Hand Magnifier/American Optical)
- alat mexameter (Mexameter MX 16<sup>®</sup>/Jerman)
- kamera Minolta AF 5000 menggunakan lensa Minolta dan Fujifilm ASA 200
- kamera Polaroid menggunakan filter UV dengan film Polaroid 667 ASA 3000

## VI.6. Alur cara kerja:



1. Seleksi penderita : - memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi  
- mengisi dan menandatangani lembar persetujuan
2. Pengumpulan data:
  - Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang.
  - Pada anamnesis ditanyakan mengenai identitas penderita, lamanya menderita melasma, kemungkinan/perkiraan penyebab timbulnya melasma, faktor pencetus timbulnya melasma, kosmetik yang sering digunakan, riwayat pengobatan melasma sebelumnya, riwayat melasma pada keluarga, hobi, kontrasepsi yang digunakan, penggunaan tabir surya.
  - Dilakukan pemeriksaan lesi melasma: pola klinis, dan berat ringannya melasma.
  - Pola klinis melasma dibagi menjadi 3 tipe (skala nominal), yaitu:
    - tipe sentrofasial (pipi, dahi, atas bibir/bawah hidung, hidung dan dagu)
    - tipe malar (pipi dan hidung)
    - tipe mandibular (daerah mandibula/pipi dan dagu).
  - Penilaian berat ringannya melasma dilakukan dengan MASI (*Melasma Area and Severity Index*).<sup>6,56</sup> MASI ini menilai melasma berdasar letak, warna/kegelapan serta homogenitasnya. Lokasi yang dinilai adalah daerah dahi (F=*forehead*), malar kanan (MR=*malar right*), malar kiri (ML=*malar left*) dan dagu (C=*chin*) yang berturut-turut mewakili 30%, 30%, 30% dan 10% bagian wajah.



- Melasma yang dijumpai pada setiap area ( $A_F$ ,  $A_{MR}$ ,  $A_{ML}$ ,  $A_C$ ) dinilai dengan menggunakan angka 0-6 (skala ordinal):

0: tidak ada	4 : 50% - 69%
1: kurang dari 10%	5 : 70% - 89%
2: 10% - 29%	6 : 90% - 100%
3: 30% - 49%	

- Berat ringannya melasma dinilai dengan warna/kegelapan ( $D=darkness$ ) dibandingkan dengan warna kulit normal di sekitarnya dan homogenisitas dari hiperpigmentasinya ( $H=homogeneity$ ).

Warna melasma dinilai menggunakan angka 0-4 (skala ordinal):

0: tidak ada	3: nyata
1: samar-samar	4: sangat gelap
2: ringan	

Homogenisitas melasma dinilai menggunakan angka 0-4 (skala ordinal):

0: minimal	3: nyata
1: samar-samar	4: maksimal
2: ringan	

- Pengukuran nilai A berdasarkan perbandingan luas lesi ( $cm^2$ ) dengan luas area yang merupakan perkalian ukuran terpanjang dan terlebar, menggunakan mistar kain.
- Kriteria homogenisitas (H) skala 2 bila lesi terdiri bercak-bercak kecil berdiameter  $<1,5$  cm; skala 3 bila bercak-bercak berdiameter  $>2$  cm; dan skala 4 bila pada lesi tidak dijumpai daerah yang bersih.
- Untuk menghitung nilai MASI, jumlah angka kegelapan (D) dan homogenisitas (H) dikalikan dengan angka luas (A) dan persentase masing-masing lokasi. Nilai setiap lokasi ini kemudian dijumlahkan.

- Nilai MASI berkisar antara 0 – 48 (skala rasio), dan diperoleh berdasar rumus:
  - $MA SI = 0,3(D_F + H_F)A_F + 0,3(D_{MR} + H_{MR})A_{MR} + 0,3(D_{ML} + H_{ML})A_{ML} + 0,1(D_C + H_C)A_C$
  - Pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah pemeriksaan dengan lampu Wood (UV Hand Magnifier/American Optical) untuk menentukan tipe melasma dan pemeriksaan dengan mexameter (Mexameter MX 16®/Jerman) untuk menilai warna kulit (penilaian indeks melanin dan indeks eritema).
  - Pemeriksaan dengan lampu Wood (skala nominal):
    - tipe epidermal: terdapat perbedaan intensitas warna (kontras) yang jelas antara melasma dan kulit sekitarnya
    - tipe dermal: perbedaan intensitas warna tidak jelas
    - tipe campuran: terdapat bagian yang kontras dan tidak kontras.
  - Pada pemeriksaan dengan mexameter dilakukan penilaian indeks eritema dan indeks melanin (skala rasio). Angka diperoleh dari pengukuran di 3 tempat, yaitu daerah yang dianggap merupakan warna kulit 'normal' penderita sebagai nilai *baseline* (B), lokasi lesi yang ditentukan (M=melasma), serta pada lokasi tanpa lesi yang terletak paling dekat dengan lesi (NM=non melasma).
  - Pada sampel dilakukan dokumentasi foto. Pemotretan menggunakan kamera Minolta AF 5000 dengan film berwarna Fujicolor SUPERIA CA135 ASA 200, serta kamera Polaroid dengan filter ultraviolet dan film Polaroid 667 hitam putih ASA 3000.
3. Pengelompokan peserta: peserta dikelompokkan berdasar umur, kemudian diacak secara *randomized permuted block* untuk menentukan pemberian obat. Obat (hidrokuinon 4% dan asam kojik 4%) dibagi secara buta menjadi kelompok A dan B, dan diberikan kepada peserta sesuai dengan kelompoknya.

4. Pemberian obat: setiap peserta mendapat 1 tube (10 g) obat A atau B dan 1 botol (60cc) tabir surya Parasol SPF 30. Obat dioleskan pada lesi sekali sehari pada malam hari, sedangkan tabir surya digunakan pada pagi dan siang hari. Peserta diminta mencatat efek samping yang timbul dan diberi kartu kontrol yang memuat jadwal (tanggal) kunjungan berikutnya, dengan jarak setiap kunjungan 2 minggu.

#### **VI.7. Evaluasi**

- Kontrol penderita dilakukan setiap 2 minggu selama masa penelitian 10 minggu, dengan menghitung nilai MASI penderita (skala rasio).
- Evaluasi kesembuhan klinis pada akhir penelitian dibuat menurut kriteria klinis berskala ordinal sebagai berikut:
  - Sangat baik → pengurangan nilai MASI  $\geq 80\%$
  - Baik → pengurangan nilai MASI  $60\% - < 80\%$
  - Sedang → pengurangan nilai MASI  $40\% - < 60\%$
  - Kurang → pengurangan nilai MASI kurang dari  $40\%$
  - Buruk → nilai MASI tetap atau bertambah
- Pengurangan nilai MASI  $\geq 40\%$  dikelompokkan pada kelompok sembuh, sedangkan pengurangan nilai MASI  $< 40\%$  dikelompokkan tidak sembuh (skala nominal).
- Pada akhir penelitian dilakukan evaluasi secara klinis, pemeriksaan mexameter, pemeriksaan lampu Wood dan foto dokumentasi.
- Pada setiap kunjungan dicatat semua efek samping akibat pengobatan yaitu eritem, gatal, rasa panas/seperti terbakar atau kulit mengelupas (skala nominal).

#### **VI.8. Etika penelitian**

- Setiap sampel yang akan diteliti menandatangani persetujuan (*informed consent*).
- Kepentingan penderita tetap diutamakan, penderita yang ingin menghentikan penelitian tidak dihalangi

## **VI.9. Terminasi penelitian**

Terminasi penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

### **Putus penelitian**

Putus uji penelitian adalah penelitian yang dihentikan apabila:

- Timbul efek samping lokal yang berat sebelum prosedur penelitian selesai
- Sampel penelitian tidak bersedia melanjutkan prosedur penelitian karena alasan tertentu
- Sampel penelitian tidak mematuhi prosedur dan jadwal penelitian, sehingga hasil penelitian tidak dapat dinilai.

### **Penelitian selesai**

Penelitian dinyatakan selesai bila seluruh prosedur penelitian telah dilaksanakan sesuai dengan rencana.

## **VI.10. Analisis statistik**

Data yang tercatat pada status penderita diberi kode, kemudian dilakukan tabulasi dan dianalisis dengan menggunakan Personal Computer, perangkat lunak yang dipakai dalam analisis adalah SPSS/PC + versi 5. Untuk pengambilan kesimpulan uji kemaknaan memakai:

- Analisis statistik tentang perbedaan proporsi kesembuhan antara 2 kelompok dianalisa dengan Kai-kuadrat.
- Pengurangan nilai MASI pada kedua kelompok studi dianalisis dengan *Student's t test*.
- Hubungan antara 2 variabel dengan skala rasio yang distribusinya tidak normal (non parametric) digunakan tes korelasi Spearman.
- Batas kemaknaan yang diambil adalah 5% dengan kriteria sangat bermakna bila  $p < 0,01$ , bermakna jika  $0,01 < p < 0,05$  dan tidak bermakna jika  $p \geq 0,05$

## **BAB VII**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

#### **7.1. Karakteristik peserta penelitian**

Penelitian telah dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, dari bulan Desember 1999 – April 2000. Peserta penelitian adalah 90 orang perempuan berumur 35 - 56 tahun yang bertempat tinggal di Semarang, usia terbanyak 40-49 tahun (55 orang). Kemudian sampel dibagi menjadi 2 kelompok untuk pemberian obat yaitu kelompok obat 1 (pengobatan dengan asam kojik 4%) berjumlah 46 orang dan kelompok obat 2 (pengobatan hidrokuinon 4%) berjumlah 44 orang. Pada akhir penelitian, 4 orang dikeluarkan dari penilaian karena tidak datang kontrol (2 orang tidak datang sejak kunjungan ke-3, satu orang tidak datang sejak kunjungan ke-4, serta 1 orang tidak datang saat kunjungan ke-6), sehingga jumlah keseluruhan sampel yang dinilai pada akhir kunjungan adalah 86 orang. Selain usia sampel pada tabel 1 dijelaskan pula tentang, pendidikan, jenis pekerjaan, penggunaan tabir surya sebelum penelitian, tipe kulit dan penggunaan kontrasepsi sekarang serta riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal.

Melasma dapat dijumpai pada semua usia, umumnya pada kelompok usia 40-an, wanita mulai memperhatikan perubahan pada penampilannya termasuk gangguan di wajah. Jumlah sampel dalam penelitian ini yang berumur 50-59 tahun sebesar 22,2%, dalam periode ini wanita mengalami perubahan hormonal (menopause/klimakterium) sehingga lebih menyadari dan khawatir mengenai penampilannya.<sup>7</sup> Secara statistik pembagian kelompok usia dalam penelitian ini tidak berbeda bermakna ( $p = 0.98$ ). Sebagian besar sampel berpendidikan SLTA, yaitu sejumlah 58 orang (64,4%), sedangkan jenis pekerjaan terbanyak adalah pegawai negeri sipil (68,9%).

**Tabel 1.** Karakteristik usia, pendidikan, pekerjaan, riwayat penggunaan tabir surya, tipe kulit, kontrasepsi saat ini dan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal berdasarkan kelompok obat.

Karakteristik sampel	Obat 1	Obat 2	Jumlah	%	p
<i>Usia</i>					
30-39 tahun	8	7	15	16,7	0,98
40-49 tahun	28	27	55	61,1	
50-59 tahun	10	10	20	22,2	
<i>Pendidikan</i>					
SD	1	4	5	5,6	0,49
SLTP	3	3	6	6,7	
SLTA	32	26	58	64,4	
Perguruan Tinggi	10	11	21	23,3	
<i>Pekerjaan</i>					
PNS	33	29	62	68,9	0,29
Karyawan swasta	6	6	12	13,3	
Wiraswasta	4	4	8	8,9	
Ibu Rumah Tangga	1	5	6	6,7	
Lain-lain	2	0	2	2,2	
<i>Riwayat penggunaan tabir surya</i>					
Ya	20	13	33	36,7	0,36
Tidak	19	24	43	47,8	
Kadang-kadang	7	7	14	15,5	
<i>Tipe kulit</i>					
III	3	1	4	4,4	0,26
IV	26	20	46	51,1	
V	17	23	40	44,5	
<i>Kontrasepsi sekarang</i>					
AKDR	15	10	25	27,8	0,3
Steril	10	6	16	17,8	
Kondom	3	5	8	8,9	
Tidak KB	18	23	41	45,5	
<i>Riwayat kontrasepsi hormonal</i>					
Pernah	11	14	25	27,8	0,4
Tidak	35	30	65	72,2	

Sebagian besar peserta penelitian mempunyai jenis kulit berwarna (tipe kulit IV-V), yaitu 95,6%, hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan meskipun dapat dijumpai pada setiap ras, melasma lebih banyak dijumpai terutama pada individu kulit berwarna, seperti orang Hispanik, Karibia dan orang Asia.<sup>3,5,6</sup>

Penggunaan tabir surya belum merupakan kebiasaan bagi sampel yang diteliti, hanya 33 orang (36,7%) yang selalu memakai tabir surya. Hal ini tampaknya berkaitan dengan tingkat pendidikan sampel. Tabel 2 menjelaskan hubungan penggunaan tabir surya dengan tingkat pendidikan sampel.

**Tabel 2.** Hubungan antara pendidikan dengan penggunaan tabir surya

Pendidikan	Penggunaan tabir surya			Jumlah
	Tidak	Kadang-kadang	Ya	
SD	5	0	0	5
SLTP	5	0	1	6
SLTA	25	10	23	58
PT	8	4	9	21
Jumlah	43	14	33	90

$r_s = 0,23$  ;  $p = 0,03$

Proporsi penggunaan tabir surya pada sampel dengan pendidikan SD adalah 0%, pada sampel dengan pendidikan SLTP 1/6 (16,7%), pada sampel berpendidikan SLTA 23/58 (39,7%) dan pada sampel berpendidikan Perguruan Tinggi 9/21 (42,9%), sehingga tampak bahwa prosentase penggunaan tabir surya meningkat sejalan dengan tingkat pendidikan sampel. Secara statistik dengan tes korelasi Spearman, dijumpai korelasi positif dan bermakna antara pendidikan sampel dan penggunaan tabir surya ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,03$ ).

Hampir separuh sampel saat ini tidak menggunakan alat kontrasepsi apapun, yaitu 41 orang (45,5%), sedangkan alat kontrasepsi yang terbanyak digunakan adalah AKDR (alat kontrasepsi dalam rahim=spiral) sebanyak 25 orang (27,8%). Dari ke-90 dijumpai 25 orang (27,8%) yang pernah menggunakan kontrasepsi hormonal seperti pil, susuk, atau suntikan. Dari kepustakaan diketahui bahwa timbulnya melasma juga dipengaruhi oleh penggunaan kontrasepsi hormonal.<sup>1,24</sup> Di Indonesia pernah dilakukan penelitian yang menyatakan bahwa timbul melasma pada 40,9% akseptor kontrasepsi sistemik yang timbul pada 3 tahun pertama penggunaan kontrasepsi.<sup>11</sup> Peneliti lain hanya mendapatkan angka sekitar 9% timbulnya melasma diantara akseptor kontrasepsi oral.<sup>10,25</sup>

Dari beberapa dugaan faktor pencetus melasma, sinar matahari merupakan yang terbanyak, dijumpai sejumlah 58 peserta (64,4%) pada kelompok obat 1 dan kelompok obat 2, baik secara tunggal maupun dengan dugaan bersama faktor pencetus lain. Faktor pencetus/penyebab lain yang diduga dapat mempengaruhi melasma misalnya penggunaan kosmetika, kehamilan, stres dan faktor keturunan (tabel 3).

**Tabel 3.** Perkiraan faktor pencetus melasma berdasarkan kelompok obat

Perkiraan pencetus	Kelompok obat 1	Kelompok obat 2	Jumlah
Sinar matahari/SM	21	22	43
Kontrasepsi hormonal	9	11	20
Kosmetik	5	2	7
Kehamilan	2	1	3
Stres	1	1	2
SM + kosmetik	3	4	7
SM + KB hormonal	1	1	2
SM + kehamilan	1	0	1
SM + obat	1	0	1
SM + keturunan	0	1	1
SM + stres	2	1	3
Jumlah	46	44	90
%	51,1	48,9	100

Kai-kuadrat = 5,3 ; df = 10 ; p = 0,8

Seperti diketahui, penyebab melasma dianggap multifaktorial, namun demikian meskipun dipengaruhi oleh faktor genetik dan ras, pajanan sinar ultraviolet sangat berperan dalam patogenesis dan eksaserbasi melasma. Di negara tropis seperti Indonesia, faktor pajanan matahari merupakan faktor penyebab utama timbulnya melasma, disamping faktor lain seperti penggunaan kontrasepsi hormonal.<sup>1,9,10,24</sup>

**Tabel 4.** Distribusi pola klinis dan hasil pemeriksaan lampu Wood berdasarkan kelompok obat

Karakteristik sampel	Obat 1	Obat 2	Jumlah	%	P
<i>Pola klinis melasma</i>					
Sentrofasial	20	27	47	52,2	0,08
Malar	26	17	53	47,8	
Mandibular	0	0	0	0	
<i>Tipe melasma (lampu Wood)*</i>					
Epidermal	24	26	50	55,5	0,5
Campuran	22	18	40	44,5	
<i>Tipe melasma (lampu Wood)**</i>					
Epidermal	24	24	48	55,8	0,2
Dermal	14	7	21	24,4	
Campuran	6	11	17	19,8	

\* saat awal penelitian \*\* saat akhir penelitian

Sebagian besar sampel penelitian ini mempunyai melasma dengan pola klinis sentrofasiat 52,2% (tabel 4). Dari beberapa penelitian mengenai melasma, pola sentrofasiat paling banyak dijumpai sekitar 63%, sedangkan tipe mandibular merupakan tipe yang paling jarang (sekitar 16%).<sup>21,30</sup>



Dengan pemeriksaan lampu Wood, pada awal penelitian ini sampel yang mengalami melasma tipe epidermal 55,6%, hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa melasma tipe epidermal adalah yang terbanyak, sekitar 72%.<sup>10</sup>

Di akhir penelitian melasma tipe campuran berkurang jumlahnya, dan dijumpai adanya beberapa sampel yang menunjukkan melasma tipe dermal (24,4%). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengurangan dan/atau menghilangnya komponen epidermal, meskipun adanya perbedaan ini tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok obat ( $p>0,05$ ). Menurut kepustakaan, pengobatan topikal melasma menggunakan bahan-bahan depigmentasi hanya dapat menghilangkan komponen epidermal saja.<sup>1,4,5,21</sup>

Sebagian besar sampel penelitian ini mulai timbul melasma pada usia 30-39 tahun (56,7%), namun tidak dijumpai perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok studi  $p=0,4$  (tabel 5).

**Tabel 5.** Distribusi usia awitan melasma, lama melasma dan riwayat pengobatan melasma sebelumnya berdasarkan kelompok obat

Karakteristik sampel	Obat 1	Obat 2	Jumlah	%	P
<i>Usia awitan menderita melasma</i>					
30-39 tahun	23	28	51	56,7	0,4
40-49 tahun	22	15	37	41,1	
50-59 tahun	1	1	2	2,2	
<i>Lama menderita melasma</i>					
< 6 bulan	2	1	3	3,3	0,7
6-12 bulan	4	2	6	6,7	
1-2 tahun	8	6	14	15,5	
2-4 tahun	6	9	15	16,7	
> 4 tahun	26	26	52	57,8	
<i>Riwayat pengobatan sebelumnya</i>					
Belum pernah	18	15	33	36,7	0,2
Dokter	19	13	32	35,5	
Salon/sendiri	9	16	25	27,8	

Sebagian besar sampel penelitian ini telah mengalami melasma lebih dari 4 tahun (57,8%), serta hanya 33 orang (36,7%) yang belum pernah memperoleh pengobatan sama sekali. Hal ini serupa dengan penelitian mengenai melasma sebelumnya yang dilakukan di

bagian Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 1994, rerata lama menderita melasma adalah 3,56 tahun ( $\pm 1,41$ ).<sup>7</sup> Pada penelitian ini lamanya sampel mengalami melasma secara statistik tidak dijumpai perbedaan bermakna pada setiap kelompok studi ( $p=0,7$ ).

Dua sampel (4,3%) kelompok obat 1 melaporkan adanya efek samping berupa kemerahan pada 3 hari pertama, yang menghilang pada hari ke-5. Pada kelompok obat 2, lima orang sampel (11,4%) melaporkan efek samping berupa rasa panas di wajah pada awal pengolesan, 3 orang (6,8%) melaporkan kemerahan di wajah yang timbul sekitar hari ke-10 dan 1 orang (2,5%) melaporkan kulit terasa kering dan sedikit terkelupas (*'ngglodogi'*) yang timbul sejak sekitar hari ke-20; setelah diberi kortikosteroid topikal (krim Desonide) selama 3 hari, tidak ada keluhan lagi. Pada kunjungan H42 pada semua kelompok studi tidak dijumpai adanya keluhan dan efek samping sampai kunjungan H70. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa pada penggunaan asam kojik dijumpai efek samping yang relatif lebih ringan dibandingkan dengan hidrokuinon.<sup>14,16,28,46,52</sup>

## VII.2. Penilaian hasil penelitian

### VII.2.1. Evaluasi nilai MASI

Dibawah ini ditunjukkan hasil evaluasi rerata nilai MASI setiap kali kunjungan mulai H0 sampai H70 pada masing-masing kelompok obat 1 dan obat 2.

**Tabel 6.** Nilai MASI ke 2 kelompok studi

Hari ke	Kelompok	$\Sigma$ kasus	Rerata	SD	SE	p
H0	Obat 1	46	13,4195	4,983	0,734	0,1
	Obat 2	44	18,9590	2,498	0,376	
H14	Obat 1	46	12,1369	3,757	0,554	0,08
	Obat 2	44	13,5136	3,615	0,545	
H28	Obat 1	39	9,2410	3,732	0,597	0,07
	Obat 2	40	10,5825	2,828	0,447	
H42	Obat 1	42	5,7523	2,748	0,424	0,03
	Obat 2	41	7,0707	2,645	0,413	
H56	Obat 1	41	4,1366	1,994	0,311	0,1
	Obat 2	43	4,8512	2,067	0,315	
H70	Obat 1	44	2,7182	1,226	0,185	0,03
	Obat 2	42	3,2428	1,004	0,155	

Nilai MASI pada kedua kelompok studi (student't-test,  $p>0,05$ ) tak tampak perbedaan yang bermakna pada H0, H14, H28. Sedangkan pada H42, tampak perbedaan yang bermakna; rerata nilai MASI kelompok obat 1 lebih kecil dibandingkan obat 2 (student't-test,  $p<0,05$ ).

Pada saat H56, tidak ada perbedaan yang bermakna antara nilai MASI kedua kelompok studi, meskipun rerata nilai MASI kelompok obat 1 lebih kecil dibandingkan dengan obat 2 (dengan student't-test,  $p>0,05$ ). Pada H70, tampak perbedaan yang bermakna antara nilai MASI pada kedua kelompok studi, rerata nilai MASI kelompok obat 1 lebih kecil dibandingkan obat 2 (dengan student't-test,  $p < 0,05$ ).

**Tabel 7.** Perbedaan pengurangan nilai MASI ( % ) pada ke 2 kelompok studi

Hari ke	Kelompok	$\Sigma$	Rerata Pengurangan Skor (%)	SD	SE	p
H14	Obat 1	46	11,8152	10,213	1,506	0,7
	Obat 2	44	12,5727	8,615	1,298	
H28	Obat 1	39	30,8359	12,847	2,057	0,4
	Obat 2	40	28,6200	11,772	1,861	
H42	Obat 1	42	57,8714	16,784	2,589	0,2
	Obat 2	41	53,1146	15,154	2,366	
H56	Obat 1	41	70,8537	8,051	1,257	0,2
	Obat 2	43	69,0388	8,603	1,311	
H70	Obat 1	44	80,5250	5,613	8,462	0,1
	Obat 2	42	78,6119	5,169	7,977	

Meskipun rerata pengurangan nilai MASI kelompok obat 1 lebih besar daripada kelompok obat 2, perbedaan ini tidak bermakna secara statistik (student't-test,  $p>0,05$ ) lihat tabel 7.

## VII.2.2. Evaluasi indeks melanin

Pada pengukuran indeks melanin di semua tempat (B=*baseline*, M=*melasma* dan NM=*non melasma*) sebelum dan sesudah pengobatan tampak adanya penurunan nilai (tabel 8), namun demikian tidak dijumpai perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok studi (student't-test,  $p>0,05$ ).

**Tabel 8.** Nilai Indeks Melanin ke 2 kelompok studi

Indeks Melanin	Kelompok	$\Sigma$ kasus	Rerata	SD	$\sqrt{SE}$	$\sqrt{p}$
B1	Obat 1	46	526,0435	15,649	2,307	0,5
	Obat 2	44	524,1364	12,773	1,926	
B2	Obat 1	44	518,9091	14,299	2,156	0,6
	Obat 2	42	517,5000	12,166	1,877	
M1	Obat 1	46	539,3261	15,414	11,119	0,5
	Obat 2	44	547,1591	18,493	2,788	
M2	Obat 1	44	536,3864	17,197	2,593	0,3
	Obat 2	42	532,3095	16,783	2,590	
NM1	Obat 1	46	529,2174	17,745	2,616	0,6
	Obat 2	44	527,1818	17,039	2,569	
NM2	Obat 1	44	522,2045	16,059	2,421	0,2
	Obat 2	42	517,4286	16,280	2,512	

### VII.2.3. Evaluasi indeks eritema

Pada pengukuran indeks eritema kedua kelompok studi pada lokasi 'B' tampak ada peningkatan nilai (tabel 9), sedangkan pada lokasi lainnya (M, NM) terlihat penurunan nilai, namun demikian tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok studi, baik sebelum maupun sesudah pengobatan (student't-test,  $p > 0,05$ ).

**Tabel 9.** Nilai Indeks Eritema ke 2 kelompok studi

Indeks Eritema	Kelompok	$\Sigma$ kasus	Rerata	SD	SE	p
B1	Obat 1	46	618,4130	19,868	2,929	0,3
	Obat 2	44	622,6591	20,383	3,073	
B2	Obat 1	44	619,3864	20,694	3,120	0,2
	Obat 2	42	625,4286	21,211	3,273	
M1	Obat 1	46	628,2826	18,025	2,658	0,2
	Obat 2	44	633,1364	18,983	2,862	
M2	Obat 1	44	623,3409	16,392	2,471	0,3
	Obat 2	42	627,2619	19,033	2,937	
NM1	Obat 1	46	618,6087	21,683	3,197	0,5
	Obat 2	44	621,7727	20,877	3,147	
NM2	Obat 1	44	615,5000	17,883	11,940	0,8
	Obat 2	42	611,4286	97,205	14,999	

### VII.2.4. Evaluasi kesembuhan klinis

Untuk menentukan penilaian klinis digunakan kriteria kesembuhan berdasarkan prosentase penurunan nilai MASI sebagai berikut:

1. Sangat baik, bila penurunan nilai MASI  $\geq 80\%$
2. Baik, bila penurunan nilai MASI  $60\% - <80\%$
3. Sedang, bila pengurangan nilai MASI  $40\% - <60\%$

4. Kurang, bila pengurangan nilai MASI < 40%
5. Buruk, bila nilai MASI tetap atau bertambah.

Meskipun kesembuhan klinis berdasarkan pengurangan nilai MASI kelompok obat 1 lebih besar daripada kelompok obat 2 bila dilihat pada kontrol H28, H42, dan H56, perbedaan ini (tabel 10) secara statistik tidak bermakna (Kai-kuadrat,  $p > 0,05$ ). Sedangkan pada kontrol H70, secara sangat bermakna tampak kesembuhan klinis berdasar pengurangan nilai MASI kelompok obat 1 lebih besar daripada kelompok obat 2 (Kai-kuadrat,  $p < 0,05$ ).

**Tabel 10. Evaluasi kesembuhan klinis pada kedua kelompok studi**

Hari ke	Kelompok	Kesembuhan klinis					Jumlah	p
		Sangat baik	Baik	Sedang	Kurang	Buruk		
H14	Obat 1			1	33	12	46	0,4
	Obat 2				36	8	44	
H28	Obat 1			11	27	1	39	0,9
	Obat 2			10	29	1	40	
H42	Obat 1	4	28	7	2	1	42	0,2
	Obat 2	1	24	14	2		41	
H56	Obat 1	3	35	3			41	0,2
	Obat 2	4	31	8			43	
H70	Obat 1	34	9	1			44	0,002
	Obat 2	18	24				42	

### VII.3. Hubungan kesembuhan klinis dengan faktor-faktor yang diduga berpengaruh

Di bawah ini disajikan hubungan antara kesembuhan klinis setelah pengobatan pada kedua kelompok studi dengan penggunaan tabir surya sebelum penelitian, penggunaan kontrasepsi hormonal di masa lalu, riwayat pengobatan sebelumnya, lama menderita melasma, dan usia awitan menderita melasma.

#### VII.3.1. Hubungan kesembuhan klinis dengan riwayat penggunaan tabir surya

Proporsi kesembuhan klinis (tabel 11) dengan kriteria sangat baik pada sampel yang sudah menggunakan tabir surya sebelum penelitian sebesar ( $9/13=69,2\%$ ) lebih tinggi dari pada yang tidak pernah menggunakan tabir surya ( $19/30=63,3\%$ ), namun tidak dijumpai hubungan yang bermakna ( $p>0,05$ ).

**Tabel 11. Hubungan penggunaan tabir surya sebelum penelitian dengan kesembuhan klinis**

Penggunaan Tabir surya	Kesembuhan klinis			Jumlah
	Sangat baik	Baik	Sedang	
Tidak pernah	19	11	0	30
Kadang-kadang	24	18	1	43
Ya	9	4	0	13
Jumlah	52	33	1	86

Kai-kuadrat = 1,7148 ; df = 4 ; p = 0,8

Pada penelitian ini semua sampel menggunakan tabir surya Parasol<sup>®</sup> cair SPF 30 pada pagi dan siang hari. Parasol<sup>®</sup> cair SPF 30 ini merupakan tabir surya kombinasi non PABA berspektrum luas yang mempunyai komposisi terdiri atas *2-ethylhexyl-p-methoxy cinnamate, oxybenzone, 3-(4-methylbenzylidene) camphor, butyl methoxy dibenzoyl methane, aloe vera* dan vitamin E. Dalam kepustakaan disebutkan, bahwa penggunaan tabir surya spektrum luas dianjurkan untuk memperoleh hasil terbaik pada pengobatan melasma.<sup>34</sup>

### VII.3.2. Hubungan kesembuhan klinis dengan riwayat kontrasepsi hormonal

Meskipun ada kaitan antara penggunaan kontrasepsi hormonal pada beberapa penelitian dengan timbulnya melasma<sup>1,10,11,24,25</sup>, namun tidak dijumpai hubungan/perbedaan yang bermakna (tabel 12) antara riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal di masa lalu dengan kesembuhan klinis pada penelitian ini ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 12. Hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal di masa lalu dengan kesembuhan klinis**

Kontrasepsi hormonal	Kesembuhan klinis			Jumlah
	Sangat baik	Baik	Sedang	
Ya	16	5	1	22
Tidak	36	28	0	64
Jumlah	52	33	1	86

Kai-kuadrat = 5,53 ; df = 2 ; p = 0,06

### VII.3.3. Hubungan kesembuhan klinis dengan pengobatan melasma sebelumnya

Kesembuhan klinis pada penderita dengan berbagai riwayat terapi tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Sedangkan proporsi kesembuhan klinis dengan kriteria sangat baik adalah pada sampel yang belum pernah diterapi (tabel 13), sebesar  $21/52 = 40,4\%$ , pada yang

sudah pernah diterapi oleh dokter sebesar  $19/52=36,5\%$  dan pada yang pernah diterapi sendiri dengan obat-obatan maupun ke salon  $12/52=23,1\%$ .

**Tabel 13.** Hubungan antara riwayat pengobatan melasma sebelumnya dengan kesembuhan klinis

Riwayat terapi	Kesembuhan klinis			Jumlah
	Sangat baik	Baik	Sedang	
Belum pernah	21	10	0	31
Dokter	19	12	0	31
Salon/sendiri	12	11	1	24
Jumlah	52	33	1	86

Kai-kuadrat = 3,94 ; df = 4 ; p = 0,4

#### VII.3.4. Hubungan kesembuhan klinis dengan lama melasma

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara lamanya melasma dengan kesembuhan klinis (tabel 14) pada masing-masing kelompok obat, pada kelompok obat 1  $p=0,9$  dan pada kelompok obat 2 ( $p=0,3$ ).

**Tabel 14.** Hubungan lama melasma dengan kesembuhan klinis

Kesembuhan Klinis	Lama menderita melasma					Jumlah sampel
	< 6 bl	6-12 bl	1-2 th	2-4 th	> 4 th	
<i>Obat 1</i>						
Sangat baik	2	3	5	4	20	34
Baik	0	1	2	1	5	9
Sedang	0	0	0	0	1	1
Jumlah	2	4	7	5	26	44

Kai-kuadrat = 1,56 ; df = 8 ; p = 0,9

<i>Obat 2</i>						
Sangat baik	0	1	4	5	8	18
Baik	1	1	2	3	17	24
Sedang	0	0	0	0	0	0
Jumlah	1	2	6	8	25	42

Kai-kuadrat = 4,64 ; df = 4 ; p = 0,3

#### VII.3.5. Hubungan kesembuhan klinis dengan usia awitan melasma

Tidak dijumpai adanya hubungan yang bermakna antara usia awitan timbulnya melasma dengan kesembuhan klinis (tabel 15).

**Tabel 15.** Hubungan antara usia awitan melasma dengan kesembuhan klinis

Usia awitan melasma	Kesembuhan klinis			Jumlah
	Sangat baik	Baik	Sedang	
30-39 tahun	29	20	1	50
40-49 tahun	22	12	0	34
50-59 tahun	1	1	0	2
Jumlah	52	33	1	86

Kai-kuadrat = 1,09 ; df = 4 ; p = 0,9

## **BAB VIII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **VIII.1. KESIMPULAN**

1. Perbaikan pada melasma mulai tampak setelah 1 bulan pengobatan berdasarkan pengurangan skor MASI.
2. Hasil pengobatan melasma menggunakan asam kojik 4% secara bermakna lebih baik dibandingkan dengan hidrokuinon 4% pada akhir penelitian (H70).
3. Dilihat dari kesembuhan klinis yang dihubungkan dengan kebiasaan menggunakan tabir surya sebelum penelitian, riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal di masa lalu, riwayat pengobatan melasma sebelumnya, lamanya menderita melasma dan usia awitan timbulnya melasma, tidak dijumpai perbedaan yang bermakna antara asam kojik 4% dengan hidrokuinon 4%.
4. Terdapat penurunan nilai indeks melanin pada akhir penelitian yang tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok studi.
5. Meskipun terdapat perubahan nilai, tidak dijumpai perbedaan yang bermakna pada nilai indeks eritema pada kedua kelompok pengobatan.
6. Jenis melasma yang dijumpai pada awal penelitian adalah tipe epidermal dan tipe campuran, sedangkan pada akhir penelitian adalah tipe epidermal, tipe dermal dan tipe campuran.
7. Efek samping yang terjadi relatif ringan berupa kemerahan pada kelompok asam kojik 4%. Pada kelompok hidrokuinon 4% dilaporkan timbulnya rasa panas dan kemerahan pada H14, dan kulit kering yang disertai sedikit pengelupasan kulit, yang kesemuanya menghilang dalam waktu 1-4 minggu.



8. Asam kojik 4% mempunyai efektivitas lebih baik pada pengobatan melasma dibandingkan dengan hidrokuinon 4% bila melihat kriteria kesembuhan klinis pada H70, meskipun bila dilihat dari berbagai faktor yang berkaitan, tidak nampak perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang kurang besar, dan waktu penelitian yang pendek (10 minggu).

## **VIII.2. SARAN**

1. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dengan waktu pengamatan lebih dari 10 minggu.

## DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Grimes PE. Melasma etiologic and therapeutic considerations. Arch dermatol. 1995; 131:1453-7.
2. Kang S, Sober AJ. Disturbance of melanin pigmentation. Dalam: Moschella SL, Hurley HJ. Dermatology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1442-74.
3. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of pigmentation. Dalam: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dalam: Dermatology in general medicine. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1993: 904-95.
4. Johnson BL, Elder DE, Clark WH. Disorder of pigmentation. Dalam: Bondi EE, Jegasothy BV, Lazarus GS. Dermatology diagnosis and therapy. Philadelphia: Appleton & Lange, 1991: 188-205.
5. Engasser PG, Maibach HI. Cosmetics and dermatology: bleaching creams. J am Acad Dermatol. 1981; 5: 143-7.
6. Manaloto RMP, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. Dermatol Surg 1999;25(2):121-3.
7. Hadinoto RH. Studi perbandingan hasil terapi pada melasma dengan solusio TCA 25% dan 20%. Laporan penelitian akhir. Semarang: Lab/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, 1994.
8. Maddin S. Melasma. Dalam: Current Dermatologic Therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:138-40.
9. Soepardiman L, Ruswan SA. Epidemiology of melasma in Asian countries. Pigmentary disorders from a global perspective. Bali 1997 (abstrak).
10. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981;4: 698-710.
11. Tedjoseputra D, Achyar RY, Widjaja U. Frekuensi melasma pada peserta kontrasepsi sistemik dan pengobatan melasma. Dalam: Konas IV PADVI, Semarang, 1983.
12. Castanet J, Ortonne JP. Melasma: clinical features, pathophysiology and treatment. Dalam: Marks R. Melasma: new approaches to treatment. London: Martin Dunitz, 1995: 1-8.
13. Bose SK, Ortonne JP. Pigmentation: dyschromia. Dalam: Baran R, Maibach HI. Cosmetic dermatology. London: Martin Dunitz, 1994: 277-98.
14. Piamphongsant T. Melasma. Dalam: Konas VIII Perdoski, Jogjakarta, 1995.
15. Reynolds JEF. Hydroquinone. Dalam: Martindale the extra pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989: 922-3.
16. Ishiguchi K. Whitening agents and their formulation development. Nikko Chemicals Co., Ltd.
17. Morisaki K, Ozaki S. Design of novel hybrid vitamin C derivates: thermal stability and biological activity. Chem Pharm Bull Tokyo. 1996; 44 (9): 1647-55.
18. Piamphongsant T. Melasma: bleaching procedures. Dalam: Pigmentary disorders from a global perspective. Bali 1997 (abstrak).

19. Satiti R, Etnawati K, Pujiati SR. Penatalaksanaan melasma dengan krim asam kojik 2% evaluasi kromametrik terhadap 8 penderita. Dalam: Agusni I dkk, eds. Kumpulan naskah ilmiah Kongres Nasional IX PERDOSKI. Surabaya, 1999.
20. Ruswan AS, Rata IGK, Wasitaatmadja SM, Soepardiman L. Melasma. Dalam: Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin 1995;7(1): 21-31 (Suplemen semiloka kosmetik medik 1).
21. Bos WH. Melasma. Dalam: Temu Ilmiah Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta: FKUI, 1993.
22. Pathak MA, Fitzpatrick TB. Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. Dalam: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dalam: Dermatology in general medicine. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1993: 1689-1717.
23. Soepardiman L. Noda-noda hitam dan penatalaksanaannya. Dalam: Simposium penyakit kulit akibat sinar matahari dan penanganannya. Bandung: Lab/UPF Ilmu penyakit kulit dan kelamin FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, 1991.
24. Cholis M. Patogenesis melasma. Maj. Kedok. Indon. 1995; 45 (10): 582-7.
25. Hendragini, Rata IGAK, Soepardiman L. Melasma. Dalam: Temu Ilmiah Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta: FKUI, 1993.
26. Tranggono RIS. Patofisiologi melanogenesis. Dalam: Simposium kelainan pigmentasi kulit dan penanggulangannya. Jakarta: PADVI Jaya, 1988.
27. Jimbow K, Quevedo WC Jr, Fitzpatrick TB, Szabó. Biology of melanocytes. Dalam: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1993: 261-89.
28. Masuda M, Tejima T, Suzuki T, Imokawa G. Skin lighteners. Cosmetics & Toiletries 1996; 111: 65-71.
29. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. J Am Acad Dermatol. 1986; 15: 894-9.
30. Sanchez JL. Melasma. Dalam: Demis DJ ed. Clinical dermatology. Vol 2. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Harper&Row, 1987: unit 11-6:1-3.
31. Handoko RP. Penanggulangan kelainan hiperpigmentasi dan melasma. Dalam: Simposium kelainan pigmentasi kulit dan penanggulangannya. Jakarta: PADVI Jaya, 1988.
32. Soepardiman L. Kelainan hiperpigmentasi dan melasma. Dalam: Simposium kelainan pigmentasi kulit dan penanggulangannya. Jakarta: PADVI Jaya, 1988.
33. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Pigmentary disorders. Dalam: Lever WF, Schaumburg-Lever G, eds. Histopathology of the skin. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1990: 488-93.
34. Vázquez M, Sánchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. Cutis 1983; 32: 92-6.
35. Wirohadidjojo YW. Penggunaan tabir surya. Dalam: Simposium penyakit kulit akibat sinar matahari dan penanggulangannya. Bandung: Lab/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, 1991.
36. Harun ES. Peranan tabir surya di negara tropis. Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin 1995;6(4): 25-31 (Suplemen khusus I).

37. Halpern AC. Sunscreen. Dalam: Bondi EE, Jegasothy BV, Lazarus GS. *Dermatology diagnosis and therapy*. Philadelphia: Appleton&Lange, 1991: 364-6.
38. Wirohadidjojo YW, Hardianto S. Tabir surya dan aplikasi pada kelainan pigmentasi kulit. Dalam: *Simposium kelainan pigmentasi kulit dan penanggulangannya*. Jakarta: PADVI Jaya, 1988.
39. Etnawati K. Tabir surya. Dalam: Wasitaatmadja SM, Sugito TL, eds. *Dermatologi kosmetik*. Jakarta: PP PERDOSKI, 1994: 8-17.
40. Camisa C. Antimalarials. Dalam: Wolverton SE, Wilkin JK eds. *Systemic drugs for skin diseases*. Philadelphia: WB Saunders&Co, 1991: 265-84.
41. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrest BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol*. 1994;130:1257-61.
42. Bessou S, Pain C, Taieb A. Use of human skin reconstructs in the study of pigment modifiers. *Arch Dermatol*. 1997; 133: 331-6.
43. Scholz D, Bennet S, Brooks G. New potentials for the skin lightening.
44. Frenk E. Treatment of melasma with depigmenting agents. Dalam: Marks R. *Melasma: New approaches to treatment*. London: Martin Dunitz, 1995:9-15.
45. Zaumseil RP, Graupe K. Topical azelaic acid in the treatment of melasma: pharmacological and clinical considerations. Dalam: Marks R. *Melasma: New approaches to treatment*. London: Martin Dunitz, 1995:16-40.
46. Garcia A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg*. 1996; 22: 443-7.
47. Euro Beauty Service. Kojic acid (white). Janssen Cosmeceutical Care, 1996.
48. Tokyo Kasei Kogyo. Kojic acid. TCI, 1992.
49. Nakayama H. Kojic acid (powder). Nikko Chemicals Co., Ltd.
50. Erol DD, Calis U, Yulug N. Synthesis and antimicrobial activities of some dithiocarbamate derivatives of kojic acid. *Boll Chim Farm*. 1995;13 (11): 620-3. (abstrak)
51. Balaz S, Uher M, Brtko J, Veverka M et al. Relationship between antifungal activity and hydrophobicity of kojic acid derivatives. *Folia Microbiol Praha*. 1993;38(5):387-91. (abstrak)
52. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1999;25(4):282-4 (abstrak).
53. Kakita LS, Lowe NJ. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther*. 1998;20(5):960-70 (abstrak).
54. Griffiths CEM, Finkel IJ, Ditre CM, Hamilton TA et al. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *British J Dermatol*. 1993;129:415-21.
55. Griffiths CEM, Dial WF. Melasma patients see effective, yet slow, improvement with topical tretinoin. *Cosmet Dermatol*. 1994;7(1):32-34.

56. Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA et al. Topical retinoic acid (Tretinoin) for melasma in black patients A vehicle-controlled clinical trial. Arch Dermatol. 1994; 130:727-33.
57. Euro Beauty Service. Skin lightening with arbutin. Janssen Cosmeceutical Care, 1996.
58. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto KZ, et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. J Am Acad Dermatol. 1996;34:29-33.
59. Dreher F, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI. Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: a human study in vivo. Br J Dermatol. 1998;139 (2):332-9.
60. Draelos ZD. Vitamins and their cutaneous effects. Cosmet Dermatol. 1999;12(9):17-20.
61. Sugiharta FX. Studi perbandingan pengobatan melasma dengan krim topikal hidrokinon 5%, tretinoin 0,05% dan deksametason 0,1% disertai sistemik glutathion dan krim topikal hidrokinon 5%, tretinoin 0,05% dan deksametason 0,1% saja. Laporan penelitian akhir. Semarang: Lab/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, 1985.
62. Suprihati. Menentukan besar sampel. Dalam: Pelatihan metodologi penelitian. Clinical epidemiology and biostatistics unit. Semarang: FK UNDIP, 1998: 65-71.